



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월15일
(11) 등록번호 10-2754148
(24) 등록일자 2025년01월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/26 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) C07K 14/605 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/26 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7006296(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년06월15일
심사청구일자 2023년02월22일
(85) 번역문제출일자 2023년02월22일
(65) 공개번호 10-2023-0035677
(43) 공개일자 2023년03월14일
(62) 원출원 특허 10-2020-7001446
원출원일자(국제) 2018년06월15일
심사청구일자 2020년06월09일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/065951
(87) 국제공개번호 WO 2018/229252
국제공개일자 2018년12월20일
(30) 우선권주장
1709643.9 2017년06월16일 영국(GB)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
W02006117565 A2*
W02008056155 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
질랜드 파마 에이/에스
덴마크 디케이-2860 쇠보르 슈마르 11
- (72) 발명자
손네, 김
덴마크 디케이-2600 글로스트루프 스메텔란드 36 질
랜드 파마 에이/에스 내
모리츨, 올릭
덴마크 디케이-2600 글로스트루프 스메텔란드 36 질
랜드 파마 에이/에스 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
이처영, 장제환

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 글루카곤-유사-펩티드-2 (GLP-2) 유사체의 투여를 위한 용량요법

(57) 요약

본 발명은 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체의 투여를 위한 용량요법 및 이의 의학적 용도, 예를 들어 위 및 장 관련 장애의 치료 및/또는 예방 그리고 화학요법 및 방사선 치료의 부작용을 개선시키기 위한 이의 의학적 용도에 관한 것이다. 예를 들어 짧은 창자 증후군 (short bowel syndrome; SBS) 환자를 치료하기 위한 장의 길이 성장을 유도하는 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체의 용량요법에 관한 것이다. 또한, GLP-2 유사체 치료에 반응하는 대상체에 제공되는 비경구 지원 (PS)의 용량을 조정하기 위한 의학적 용도 및 PS 용량 변화를 결정하기 위한 알고리즘에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 1/00 (2018.01)

C07K 14/605 (2013.01)

(72) 발명자

글레럽, 피터

덴마크 디케이-2600 글로스트롭 스메텔란드 36 질
랜드 파마 에이/에스 내

젍슨, 팔레 베커

덴마크 겐토프테 디케이 2820 엘레베베 32

(30) 우선권주장

1714203.5 2017년09월05일 영국(GB)

1800873.0 2018년01월19일 영국(GB)

명세서

청구범위

청구항 1

비경구 지원(PS) 요법을 받는 인간 대상체에서 단장 증후군(SBS)의 치료방법에 사용하기 위한 장 성장을 유발하는 생물학적 활성을 갖는 글루카곤 유사 펩티드 2(GLP-2) 유사체를 유효성분으로 포함하는 단장 증후군(SBS) 치료 또는 예방용 약학적 조성물로서, 상기 GLP-2 유사체는

ZP1848 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKKK-NH₂이고;

상기 치료방법은

- (i) 대상체의 소장 기능을 성장 및/또는 향상시키기에 충분한 시간 동안 상기 GLP-2 유사체를 투여하는 단계;
- (ii) 단계 (i) 이후에 소장의 향상된 기능에 반응하여 비경구 지원(PS) 요법의 빈도 또는 용량을 감소시키는 단계; 및
- (iii) 소장의 추가 성장의 결과로 시간 경과에 따라 향상된 기능을 나타내는 대상체에 반응하여 (i) 단계를 선택적으로 반복하는 단계;에 의해서 다음과 같이 매주 용량을 조절하고,

상기 단계 (ii)는

- (a) 치료 시점에서 대상체에 필요한 PS의 현재 매주 용량을 결정하는 단계;
- (b) 대상체에 의해 생성된 현재 소변량을 측정하고 현재 소변량을 기준 GLP-2 요법의 초기 단계에 결정된 소변량과 비교하여 하루에 소변 생산량의 절대 증가를 결정하는 단계; 및
- (c) 대상체가 하루에 소변 생산이 절대적으로 증가함에 따라 소장의 개선된 기능을 나타내는 PS의 부피를 감소시키는 단계를 포함하며;

여기서, 상기 대상체에 대한 새로 감소된 주간 계산된 PS 용량은 현재 주간 PS 용량에서 기준으로부터 일일 소변량의 절대적 증가의 7배를 뺀 것과 동일하고;

상기 방법은 계산된 PS 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며;

상기 방법은 기준 소변량의 결정 및/또는 대상체의 일일 소변량을 결정하는 초기 단계를 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 PS의 빈도 또는 부피는 일일 소변량이 기준 소변량보다 10% 이상 높은 경우에 감소되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법은 대상체에게 글루카곤 유사 펩티드 2(GLP-2) 유사체를 매주 1회 또는 2회 투여하는 단계를 포함하는 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법은 대상체가 받은 GLP-2 요법의 과정 동안 하나 이상의 시점에서 알고리즘을 사용하여 계산하는 단계의 반복을 포함하는 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법은 GLP-2 요법의 시작 시에 기준 일일 소변량을 결정하는 단계; 및 GLP-2 요법의 시작 후 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일 이내에 새로운 PS 용량을 계산하는 단계를 포함하는 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법은 GLP-2 요법의 시작 시에 기준 일일 소변량을 결정하는 단계; 및 GLP-2 요법의 시작 후 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7주에 새로운 PS 용량을 계산하는 단계를 포함하는 조성물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 높은 PS 용량에 대한 부작용의 위험이 감소하고, 선택적으로 상기 부작용은 체액 과부하인 것을 특징으로 하는 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체의 투여를 위한 용량요법 및 이의 의학적 용도, 예를 들어 위 및 장 관련 장애의 치료 및/또는 예방 그리고 화학요법 및 방사선 치료의 부작용을 개선시키기 위한 이의 의학적 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 예를 들어 짧은 창자 증후군 (short bowel syndrome; SBS) 환자를 치료하기 위한 장의 길이 성장을 유도하는 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체의 용량요법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 GLP-2 유사체 치료에 반응하는 대상체에 제공되는 비경구 지원 (PS)의 용량을 조정하기 위한 의학적 용도 및 PS 용량 변화를 결정하기 위한 알고리즘에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 인간 GLP-2는 하기 서열을 갖는 33개의 아미노산 펩티드이다: Hy-His-Ala-Asp-Gly-Ser-Phe-Ser-Asp-Glu-Met-Asn-Thr-Ile-Leu-Asp-Asn-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Asn-Trp-Leu-Ile-Gln-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-OH. 상기 펩티드는 창자의 장내분비 L 세포 및 뇌간의 특정 영역에서 프로글루카곤(proglucagon)의 번역 후의 가공(post-translational processing)으로부터 유래된다. GLP-2는 class II 글루카곤 시스템 패밀리에 속하는 단일 G-단백질연계수용체(G-protein-coupled receptor)에 결합한다.

[0004] GLP-2는 창자염(crypts)에서 줄기세포 증식의 자극 및 용모에서의 세포자연사(apoptosis)의 억제를 통해 소장 점막 상피의 상당한 성장을 유도하는 것으로 보고되었다(Drucker et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci USA 93 : 7911-7916). 또한, GLP-2는 결장에 성장 효과가 있다. 게다가, GLP-2는 위 배출(gastric emptying) 및 위산 분비를 억제하고(Wojdemann et al., 1999, J. Clin. Endocrinol. Metab. 84 : 2513-2517), 장 장벽 기능을 향상시키며(Benjamin et al., 2000, Gut 47 : 112- 119), 포도당 수송체(glucose transporters)의 상향 조절을 통해 장내 6탄당 수송(hexose transport)을 자극하고(Cheeseman, 1997, Am. J. Physiol. R1965-71), 장내 혈류

를 증가시킨다(Guan et al., 2003, Gastroenterology, 125 : 136-147). GLP-2 및 그 속성에 대한 검토는 다음에서 가능하다: <http://jn.nutrition.org/content/131/3/709.full>.

[0005] 글루카곤 유사 펩티드 2 수용체 유사체는 장 질환의 치료에 대한 치료 가능성을 갖는 것으로 당 업계에 알려져 있다. 그러나, 33개의 아미노산 위장 펩티드 인 native hGLP-2는 인간에서 전장(full-length) GLP-2[1-33]의 경우 약 7 분 및 절단된(truncated) GLP-2[3-33]의 경우 약 27분의 매우 짧은 반감기 때문에 임상 환경에서 유용하지 않다. 대부분의 짧은 반감기는 효소 다이펩티딜펩티다아제 IV(dipeptidylpeptidase IV; DPP-IV)에 의한 분해에 기인한다. 이에 따라, 당 업계에서는 더 나은 약동학적 특성, 특히 GLP-2 분자의 반감기를 개선시키기 위해 GLP-2 수용체 작용제를 개발하려는 시도가 있었다. 예로서, 치환을 갖는 GLP-2 유사체, 예를 들어 위치 2에서 Gly 치환을 함유하는 GLP-2 유사체([hGly2] GLP-2, teduglutide는 반감기를 7 분(기본 GLP-2)에서 약 2 시간으로 증가시킨다. 지방산 사슬을 이용한 펩티드 약물의 아실화(acylation)는 생물학적 순환을 방해하지 않으면서 효소 순환을 증가시킬뿐만 아니라, 전신 순환을 연장시키는 데 유리한 것으로 입증되었다. 이러한 시도는 GLP-2 유사체의 약물동태학을 개선시켰고, 이는 당 업계에서 때때로 "장기 작용(long acting)"으로 기술되지만, 이는 몇 분이 아닌 몇 시간의 반감기를 갖는 native hGLP-2와 비교된다는 것을 주의해야 한다. 이는 GLP-2 유사체가 여전히 하루에 한 번 이상 환자에게 투여되어야 함을 의미한다.

[0006] 환자 및 의료 서비스 제공자들은 저비용의 오래 지속되는 "사용자 친화적인(user-friendly)" 치료 펩티드의 개발에 상당한 관심이 있다. 그러나, 이러한 치료 펩티드의 전달에 있어서 주요한 어려움은 혈장 프로테아제 작용에 의해 신속한 혈청 제거 및 단백질 분해로 인한 짧은 혈장 반감기이며, 이는 빈번한, 종종 또는 매일 주사 투여를 필요로 한다. 환자들은 주사를 선호하지 않아, 순응도(compliance)가 감소하고 약물 효능이 감소하게 된다.

[0007] WO 2006/117565(Zealand Pharma A/S)는 [hGly2]GLP-2와 비교하여 하나 이상의 치환을 포함하고 in vitro 안정성 분석에서 생체 내 생물학적 활성의 개선 및/또는 화학적 안정성이 개선된 것으로 평가된 GLP-2 유사체를 공지하였다. 상기 GLP-2 유사체는 야생형(wild-type) GLP-2 서열의 위치 8, 16, 24 및/또는 28 중 하나 이상에서 치환을 갖는 GLP-2 유사체로, 선택적으로 위치 2 및 위치 3, 5, 7, 10 및 11에서 하나 이상의 추가 치환 및/또는 하나 이상의 아미노산 31 내지 33의 결실을 조합될 수 있다. 또한, 상기 치환은 N-말단 또는 C-말단 안정화 펩티드 서열의 추가와 조합 될 수 있다. 또한, 상기 GLP-2 유사체는 하루에 한 번 또는 하루에 두 번 투여하는 것으로 기재되어 있다. WO 2006/117565에 개시된 분자 중에는 액체 제제에서 안정하도록 고안된 글레파글루타이드(glepaglutide)(ZP1848)가 있으며, 전형적으로 주사 펜(injection pen)을 사용하여 매일 투여한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 대략적으로, 본 발명의 목적은 선행기술 대비, 예로 제WO 2006/117565호 및 제WO 2008/056155호에 개시되어 있는 유형 보다 덜 빈번한 투여를 가능하게 하는 GLP-2 유사체의 약물동태(PK) 및/또는 약물력학(PD) 특성을 제공하는데 있다. 선행 실험에서 ZP1848과 같은 GLP-2 유사체는 약 17 시간의 반감기가 있었으며, 이는 GLP-2 또는 다른 GLP-2 유사체보다 현저히 길지만 환자 치료에 일일 투여를 제한했다. 그러나, 현재 GLP-2 유사체 ZP1848을 사용하는 인간에서의 2상 임상 연구에서 분자의 말단 혈장 반감기가 실제로 5일 내지 17일인 것으로 밝혀졌다. 최종 혈장 반감기는 가성 평형(pseudo-equilibrium)에 도달한 후 혈장 농도를 2로 나누는 데 필요한 시간이다. 이는 놀랍게도 본 발명의 GLP-2 유사체의 투여 빈도가 매주 한 번 및 매주 두 번의 투여로 현저히 줄어드는 것으로, 효과적일 것임을 시사한다. WO 2006/117565 및 WO 2008/056155의 내용은 특히, 상기 문헌에 개시된 GLP-2 유사체 관련 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 명시적으로 통합되어 있다.

[0010] 또한, 추가 연구로 ZP1848의 대사 산물, 즉 ZP2711 및 ZP2469가 생체 내(in vivo) 투여 후 존재하며 ZP1848의 in vivo 효능과 비교하여 약리학적 활성이 있는 것으로 확인하였다. ZP2711의 혈장 level은 ZP1848의 혈장 level과 동일한 범위에 있는 반면, ZP2469의 혈장 level은 ZP1848의 혈장 level보다 몇 배 높았다. 결과적으로, 상기 대사 산물들은 생체 내(in vivo) 효능에 기여하기 때문에 전신 노출(systemic exposure)을 평가할 때 포함될 수 있다. ZP2469의 높은 혈장 level로 인해, 이 화합물은 생물학적 분석 검출 한계(ZP2469의 경우 50 pM, ZP1848 및 ZP2711의 경우 25 pM)보다 높은 혈장 level을 가지므로, 화합물 ZP2469의 반감기를 결정할 수 있다. 실시예에 기재된 바와 같이, 5 내지 17 일의 말단(terminal) 혈장 반감기는 ZP1848의 1주일에 1회 또는 2회 투여가 효과적 일 수 있음을 시사한다.

[0011] 본 발명에 따르면, 상기 GLP-2 유사체는 예를 들어 1주일에 1회 또는 2회 투여할 수 있다. 대안적으로 또는 추

가적으로, 본 발명의 GLP-2 유사체의 투여 요법은 2 일, 2.5 일, 3 일, 3.5 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 11 일 또는 12 일 간격으로 복수 또는 단일 복용하는 것을 포함할 수 있다. 바람직한 구체적인 예로, 복용은 3 일, 3.5 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일 또는 8 일 간격으로 이루어진다. 바람직한 구체적인 예에서, 복용은 3 일, 3.5 일, 4 일 또는 7 일 간격으로 이루어진다. 당 업계에서 통상적으로 이해되는 바와 같이, 각각의 모든 복용이 정확히 동일한 시간 간격으로 이루어지지 않게 하기 위하여 복용량 사이의 시간은 어느 정도 변경 될 수 있다. 이는 종종 의사의 재량에 따라 결정된다. 따라서, 복용은 임상적으로 허용되는 시간 범위의 간격 예를 들어, 약 2 일 내지 약 10 일, 또는 약 3 일 또는 4 일 내지 약 7 일 또는 8 일이 될 수 있다. 상기 결론을 뒷받침하는 임상시험 결과는 아래 예에 포함되어 있다.

[0012] 이론에 한정하지 않고, 예측하지 못한 주 1~2회 투여가 가능한 GLP-2 유사체의 긴 반감기는 피하 저장소의 형성 및 피하 저장소로부터 서서히 방출되고 GLP-2 수용체에서 작용하는 대사산물 형성의 조합으로 인해 얻을 수 있다. 본 발명자들은 GLP-2 유사체 투여 시, 피하 구획(compartment)에서 유사체의 라이신 꼬리(tail)와 히알루론산과의 반응을 통해 피하 저장소가 형성된다고 예측한다. 이러한 유형의 저장소는 2-4 시간의 반감기를 갖는 리시세나타이드(lixisenatide)와 같은 라이신 꼬리(tail)를 갖는 다른 화합물에 대해서는 이전에 보여지지 않았다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명은 한 측면에서, 인간 환자에서 위 및 장 관련 장애의 치료 및/또는 예방 방법에 사용하기 위한 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체로서, 상기 GLP-2 유사체는 하기 화학식으로 표시되고:

[0015] $R^1-Z^1-His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z^2-R^2$

[0016] 여기서:

[0017] R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬 (예: 메틸), 아세틸, 포르밀, 벤조일 또는 트리플루오로아세틸;

[0018] X5는 Ser 또는 Thr;

[0019] X11은 Ala 또는 Ser;

[0020] R^2 는 NH_2 또는 OH; 및

[0021] Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 존재하지 않거나 또는 Lys의 1-6 개 아미노산 단위의 펩티드 서열이고;

[0022] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체; 및

[0023] 상기 방법은 GLP-2 유사체를 환자에게 주 1 회 또는 2 회 투여하는 것을 포함하는 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체를 제공한다.

[0024] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체는 궤양, 소화 장애, 흡수 장애 증후군, 단장 증후군 (short-gut syndrome), 맹낭 (cul-de-sac) 증후군, 염증성 장 질환, 셀리악 스프루 (예: 글루텐 유발 장증 또는 셀리악병으로 인한), 열대성 스프루, 저감마글로불린혈증 스프루, 장염, 국소 장염 (크론 병), 궤양성 대장염, 소장 손상 또는 단장 증후군 (SBS)과 같은 위 및 장 관련 장애의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체는 방사선 장염, 감염성 또는 감염 후 장염, 또는 독성 또는 다른 화학 요법제와 같은 위 및 장 관련 장애의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다. 이 경우, GLP-2 유사체에 의한 치료는 선택적으로 하나 이상의 항암 요법과 병용될 수 있으며, 상기 항암 요법은 하나 이상의 화학 요법제를 환자에게 투여하는 단계 또는 방사선 요법으로 환자를 치료하는 단계를 포함할 수 있다.

[0025] 추가적인 측면에서, 본 발명은 인간 환자에서 화학요법 또는 방사선 치료의 부작용의 치료 및/또는 예방 방법에 사용하기 위한 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체로서, 상기 GLP-2 유사체는 하기 화학식으로 표시되고:

[0026] $R^1-Z^1-His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z^2-R^2$

- [0027] 여기서:
- [0028] R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬 (예: 메틸), 아세틸, 포르밀, 벤조일 또는 트리플루오로아세틸;
- [0029] X5는 Ser 또는 Thr;
- [0030] X11은 Ala 또는 Ser;
- [0031] R^2 는 NH_2 또는 OH; 및
- [0032] Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 존재하지 않거나 또는 Lys의 1-6 개 아미노산 단위의 펩티드 서열이고;
- [0033] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체; 및
- [0034] 상기 방법은 GLP-2 유사체를 환자에게 주 1 회 또는 2 회 투여하는 것을 포함하는 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체를 제공한다.
- [0035] 추가적인 측면에서, 본 발명은 인간 환자에서 장의 길이 성장을 증가시키는 방법에 사용하기 위한 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체로서, 상기 GLP-2 유사체는 하기 화학식으로 표시되고:
- [0036] $R^1-Z^1-His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z^2-R^2$
- [0037] 여기서:
- [0038] R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬 (예: 메틸), 아세틸, 포르밀, 벤조일 또는 트리플루오로아세틸;
- [0039] X5는 Ser 또는 Thr;
- [0040] X11은 Ala 또는 Ser;
- [0041] R^2 는 NH_2 또는 OH; 및
- [0042] Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 존재하지 않거나 또는 Lys의 1-6 개 아미노산 단위의 펩티드 서열이고;
- [0043] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체; 및
- [0044] 상기 방법은 GLP-2 유사체를 환자에게 주 1 회 또는 2 회 투여하는 것을 포함하는 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체를 제공한다.
- [0045] 추가적인 측면에서, 본 발명은 비경구 지원 (PS) 요법을 받는 인간 대상체에서 단장 증후군 (SBS)의 치료 방법에 사용하기 위한 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체를 제공한다:
- [0046] (i) 하기 화학식으로 표시되는 GLP-2 유사체를 대상체에 투여하는 단계로서:
- [0047] $R^1-Z^1-His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z^2-R^2$
- [0048] 여기서:
- [0050] $*R^1$ 은 수소, C_{1-4} 알킬 (예: 메틸), 아세틸, 포르밀, 벤조일 또는 트리플루오로아세틸;
- [0051] X5는 Ser 또는 Thr;
- [0052] X11은 Ala 또는 Ser;
- [0053] R^2 는 NH_2 또는 OH; 및

- [0054] Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 존재하지 않거나 또는 Lys의 1-6 개 아미노산 단위의 펩티드 서열이고;
- [0055] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체; 및
- [0056] 상기 GLP-2 유사체는 대상체의 소장의 길이 연장 및 기능을 향상시키기에 충분한 시간 동안 주 1회 또는 2회 투여되는 단계;
- [0057] (ii) (i) 단계 후에, 소장의 향상된 기능에 반응하여 비경구 지원 (PS) 요법의 빈도 또는 용량을 감소시키는 단계; 및
- [0058] (iii) 소장의 추가 길이 성장의 결과로 시간 경과에 따라 향상된 기능을 나타내는 대상체에 반응하여 (i) 및 (ii) 단계를 선택적으로 반복하는 단계
- [0059] 추가적인 측면에서, 본 발명은 비경구 지원 (PS) 요법을 받는 인간 대상체에서 단장 증후군 (SBS)의 치료 방법으로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 방법:
- [0060] (i) 하기 화학식으로 표시되는 GLP-2 유사체를 대상체에 투여하는 단계로서:
- [0061] $R^1-Z^1-His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z^2-R^2$
- [0062] 여기서:
- [0063] R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬 (예: 메틸), 아세틸, 포르밀, 벤조일 또는 트리플루오로아세틸;
- [0064] X5는 Ser 또는 Thr;
- [0065] X11은 Ala 또는 Ser;
- [0066] R^2 는 NH_2 또는 OH; 및
- [0067] Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 존재하지 않거나 또는 Lys의 1-6 개 아미노산 단위의 펩티드 서열이고;
- [0068] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체; 및
- [0069] 상기 GLP-2 유사체는 대상체의 소장의 길이 연장 및 추가로 기능을 향상시키기에 충분한 시간 동안 주 1회 또는 2회 투여되는 단계;
- [0070] (ii) (i) 단계 후에, 소장의 향상된 기능에 반응하여 비경구 지원 (PS) 요법의 빈도 또는 용량을 감소시키는 단계; 및
- [0071] (iii) 선택적으로 소장의 계속 향상된 기능을 나타내는 대상체에 반응하여 (i) 및 (ii) 단계를 반복하는 단계를 제공한다.
- [0072] 예로서, 상기 GLP-2 유사체가 대상체에게 투여되는 치료 기간은 18 내지 150 주, 18 내지 100 주, 또는 18 내지 52 주일 수 있다. 그러나, SBS가 만성질환인 경우에는 환자가 평생동안 치료를 받아야 할 수도 있다.
- [0073] 본문에서, 용어 "비경구 지원(parenteral support)" 또는 "PS"는 대상체에게 필요한 영양소 및/또는 체액(fluides)을 제공하는 수단으로서 완전히 흡수할 수 없는 상태의 대상체에게 영양소 및/또는 유체(fluids)를 제공하는 것을 포함한다. GLP-2 요법을 받는 SBS 대상체에게 제공하기 위해 PS의 정확한 양 또는 용량을 결정하는 것은 어려운 일이다. PS 부피가 적시에 적절한 방식으로 조정되지 않으면 환자는 체액 과부하(fluid overload)를 겪게 되고, 탈수 및 치료에 대한 최적의 임상 반응을 달성하지 못할 수 있다. 대상체에 의해 요구되는 PS 용량은 일반적으로 요법에 대한 그들의 반응에 따라 GLP-2 요법 과정 동안 변하기 때문에 더욱 복잡하다. 일반적으로, GLP-2 요법이 진행됨에 따라 대상체에 요구되는 PS 용량의 평가는 요법이 얼마나 오랫동안 지속되었고 개별 환자의 반응성에 의존한다. 이러한 변화를 고려하여, PS 용량의 초기 평가는 GLP-2 요법의 처음 며칠 내에 수행 될 수 있으며, 그 후 일반적으로 첫 달 동안 매주 평가, 다음 1-3 개월에 대한 월별 평가 및 치료가 완료 될 때 까지 3-6 개월 마다 평가될 수 있다. 대상체가 소장의 길이 증가가 관찰되기 전에 소장의 기능을 개선시키는 GLP-2 요법의 빠른 초기 반응이 중요하다. 이는 PS 용량을 감소시켜 체액 과부하(fluid overload)과 같은 부작용의 위험을 피할 수 있게 한다.

- [0074] 따라서, 상기 방법의 단계 (ii)는 (a) 치료 시점에서 대상체에 필요한 PS의 용량을 결정하는 단계, (b) 이를 GLP-2 요법 시작시 결정된 기준 PS 용량과 비교하는 단계 및 (c) 소장의 향상된 기능을 나타내는 대상체에서 PS의 빈도 또는 용량을 감소시키는 단계를 포함한다. 선택적으로, 단계 (ii)에서 비경구 지원 (PS)의 빈도 또는 용량의 감소는 하기에 기술된 알고리즘을 사용하여 수행 될 수 있다.
- [0075] 실제로 환자에게 요구되는 비경구 지원량과 장 기능 개선 정도 사이의 관계는 소장 길이의 40 % 증가가 소장의 기능 또는 흡수 능력이 적어도 10 % 이상 개선되는 것을 나타낸다. 일반적으로, 본 발명에 따른 GLP-2 요법은 소장의 기능 또는 흡수 능력이 10 % 이상, 바람직하게는 20 % 이상, 보다 바람직하게는 30 % 이상, 보다 바람직하게는 40 % 이상 개선되고, 가장 바람직하게는 50 % 이상이다. 추가적으로 또는 대안적으로, GLP-2 요법 과정에 따른 비경구 지원(parenteral support) 감소량은 10 % 이상, 바람직하게는 20 % 이상, 보다 바람직하게는 30 % 이상, 보다 바람직하게는 40 % 이상, 가장 바람직하게는 50 % 이상이며 바람직한 구체적인 예에서, 비경구 지원(parenteral support)의 감소량은 적어도 20 %이다.
- [0076] 추가적인 관련 측면에서, 본 발명은 GLP-2 요법을 시작할 때 환자 및 의사가 직면 한 문제 중 하나, 즉 환자에게 제공되는 비경구 지원 (PS)의 적절하고 개별화 된 조정에 관한 것이다. PS 용량은 적시에 적절하게 조절하지 않으면 환자는 체액 과부하, 탈수 위험을 겪을 수 있고 치료법으로 최적의 임상 반응을 얻지 못할 수 있기 때문에 중요하다.
- [0077] 예를 들어, GLP-2 유사체인 teduglutide를 이용한 24주 간의 이전 3상 연구에서, 소변 출력이 기준선에서 10 % 이상 증가한 경우, 치료 시작 후 4 주차에 비경구 영양량을 한 달에 10 % 씩 줄이려는 시도가 있었다. 이 연구에서 많은 환자들이 체액 과부하로 고통 받고 음용(drinking)을 중단했다(Jeppesen et al. 2011, Gut 2011;60:902-914). 후속 3상 연구에서, 24주간 teduglutide를 피하 투여받은 SBS 환자의(Jeppesen et al. 2012, Gastroenterology 2012;143:1473-1481) 소변 출력이 기준선에서 최소 10 % 증가한 경우, 치료 2주 후 비경구 지원량을 10 % 이상에서 30 % 이하로 감소시켰다. 하지만, 상기 연구에서, 환자 특히, 치료 시작단계의 환자는 체액 과부하로 고통을 받았다.
- [0078] 결과적으로, 이러한 측면에서, 본 발명은 변경된 PS 유체 요구의 조기 평가를 가능하게 하고 (예를 들어, GLP-2 요법을 개시 한 후 며칠 이내에) GLP-2 요법 과정 동안 PS 용량의 조정을 위한 알고리즘을 제공한다. 이 접근법은 당업자에게 PS 용량을 조정하는 알고리즘을 이용하여 각 환자에 대한 PS 양의 개별 조정을 제공하는 것으로 이해될 것이다. 본 발명에서는 GLP-2 요법에 있어, 본원에 개시된 GLP-2 유사체를 사용하거나 또는 teduglutide와 같이 당 업계에 공지된 GLP-2 유사체를 사용하는 적용이 가능하다.
- [0079] 따라서, 다른 추가적인 측면에서, 본 발명은 매주 일정 양 또는 용량의 비경구 지원을 받는 인간 대상체에서 비경구 지원 (PS) 용량을 조절하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에 새로운 PS 용량을 제공하기 위해 비경구 지원의 현재 주간 용량에서 기준 용량, 즉 GLP-2 요법 개시시의 PS 용량으로부터 일일 소변량의 절대적 증가의 7 배를 빼서 일주일 동안 PS 용량을 계산하는 알고리즘을 사용하여 새로운 PS 용량을 계산하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 따라서, 대상체에 대한 새로운 PS 용량 (주당)은 현재 PS 용량 (주당)에서 기준 용량으로부터 일일 소변량의 7 x 절대 증가량을 뺀 값과 같다.
- [0080] 추가적인 측면에서, 본 발명은 선택적으로 GLP-2 요법 시작시 기준 일일 소변량을 결정하는 단계; 대상체에 대한 새로운 PS 용량 (주당)이 현재 PS 용량 (주당)에서 기준 용량으로부터 일일 소변량의 7 x 절대 증가량을 뺀 값과 동일한 알고리즘을 사용하여 현재 PS 용량 (주당) 및 일일 소변량 (예를 들어, 의사 방문에서)을 기준으로 다음 주 동안 대상체에 대한 새로운 PS 용량 (주당)을 계산하는 단계를 포함하는 GLP-2 요법을 받는 인간 대상체에 대한 비경구 지원 (PS) 용량을 결정하는 방법을 제공한다.
- [0081] 일부 경우에, 알고리즘을 사용하여 새로운 PS 용량의 계산에 사용하기 위해 현재 PS 용량 (주당)을 결정하는 단계를 더 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 알고리즘을 사용하여 새로운 PS 용량의 계산에 사용하기 위해 현재 PS 용량 (주당)을 결정하는 단계를 더 포함하는 방법을 포함한다.
- [0082] 상기 방법은 PS 용량을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함 할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 게다가, 상기 방법은, 예를 들어 매주, 매월 또는 의사 방문 시 대상체의 지속적으로 개선된 소장 기능에 대한 응답으로 PS 용량을 줄일 수 있다. 한 실시 양태에서, PS 용량의 조정은 800 ml/일 (24 시간) 이상의 소변량, 예컨대 1000 ml/일 (24 시간) 이상을 초래한다. 이 방법의 특이 장점은 치료 효과 및 그에 따른 PS 용량의 조정이 GLP-2 요법에서 종래기술 대비 상당히 매우 일찍 예를 들어, 치료의 초기 며칠 동안에 수행 될 수 있다는 점이다. 예를 들어, 본 발명에 따르면, 대상체는 0-4 주 최적화 후 2-4 주 안정화 단계를 거칠 수 있다. PS 용량 감소

알고리즘은 48 시간 동안 측정 된 소변량 변화에 기초 할 수 있다.

- [0083] 본 발명의 이러한 측면의 일부 실시 양태에서, GLP-2 요법은 특히 본원의 실시예에 개시된 화학식으로 표시되는 GLP-2 유사체 투여를 포함 할 수 있다. 바람직한 구체적인 예에서 GLP-2 유사체는 ZP1848이다.
- [0084] 바람직하게는, 상기 방법은 용량 기준치 및/또는 일일 소변량을 결정하는 초기 단계를 포함한다. 상기 방법의 단계 중 일부 또는 전체는 대상체가 GLP-2 요법을 받는 과정 동안 반복 될 수 있다. 바람직하게는, PS 용량 조정에서의 첫 번째 평가 및 변화의 결정은 GLP-2 요법 초기 예를 들어, GLP-2 요법 시작 후 며칠, 예를 들어 GLP-2 요법 시작 후 2, 3, 4, 5, 6, 7 일에 수행된다. 바람직하게는, PS 용량 조정의 변화를 결정하기 위한 반복시험 사이의 간격은 초기에는 매주 그리고 나중에는 약 1 내지 3 개월 마다이다. 예를 들어, 한 실시 양태에서, 상기 방법은 GLP-2 유사체로의 치료 개시 후 1 주, 2 주, 4 주, 8 주 및 12 주에 사용될 수 있으며, 이는 치료 효과에 반응하여 PS 용량을 조정한다. GLP-2 유사체 (예 : glepaglutide)로 치료하는 동안 체액 과부하를 피하기 위해 매주 PS 용량을 모니터링하고 조정해야 한다. 일반적으로, GLP-2 유사체로 치료한 후, 전형적인 소장의 신장(elongation) 또는 점성(thickening)에 의해 소장의 흡수력이 증가함에 따라, 유체 과부하를 피하고 환자의 치료 요구를 개선하기 위해 PS 용량을 감소시킬 수 있다.
- [0085] 방사선 장염, 감염성 또는 전염성 장염 및 독성 또는 다른 화학요법제로 인한 소장 손상을 포함하는 상태는 본 발명의 GLP-2 유사체로 치료 될 수 있거나 GLP-2 유사체가 예방적으로 또는 치료적으로 유용할 수 있다. 설사, 복부 경련 및 구토와 같은 화학 요법 또는 방사선 요법과 같은 화학 요법의 부작용을 감소시키기 위해 화학 요법 또는 방사선 요법의 과정 전, 동시에 또는 후에 GLP-2 유사체의 투여를 요구할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 GLP-2 유사체의 투여는 화학 요법 또는 방사선주기의 개시 전에 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 일에 개시된다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 GLP-2 유사체의 투여는 화학 요법 또는 방사선 주기로 치료를 시작하기 전날 또는 그날과 그 후 매주 1 회 또는 2 회 개시된다.
- [0086] 추가적인 측면에서, 본 발명은 인간 환자에서 위 및 장 관련 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 약제의 제조에서 글루카곤-유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체의 용도로서, 상기 GLP-2 유사체는 하기 화학식으로 표시되고:
- [0087] $R^1-Z^1-His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z^2-R^2$
- [0088] 여기서:
- [0089] R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬 (예: 메틸), 아세틸, 포르밀, 벤조일 또는 트리플루오로아세틸;
- [0090] X5는 Ser 또는 Thr;
- [0091] X11은 Ala 또는 Ser;
- [0092] R^2 는 NH_2 또는 OH; 및
- [0093] Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 존재하지 않거나 또는 Lys의 1-6 개 아미노산 단위의 펩티드 서열이고;
- [0094] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체; 및
- [0095] 상기 방법은 GLP-2 유사체를 환자에게 주 1 회 또는 2 회 투여하는 것을 포함하는 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체의 용도를 제공한다.
- [0096] 추가적인 측면에서, 본 발명은 인간 환자에서 화학요법 또는 방사선 치료의 부작용을 치료 및/또는 예방하기 위한 약제의 제조에서 글루카곤-유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체의 용도로서, 상기 GLP-2 유사체는 하기 화학식으로 표시되고:
- [0097] $R^1-Z^1-His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z^2-R^2$
- [0098] 여기서:
- [0099] R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬 (예: 메틸), 아세틸, 포르밀, 벤조일 또는 트리플루오로아세틸;

- [0100] X5는 Ser 또는 Thr;
- [0101] X11은 Ala 또는 Ser;
- [0102] R^2 는 NH_2 또는 OH; 및
- [0103] Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 존재하지 않거나 또는 Lys의 1-6 개 아미노산 단위의 펩티드 서열이고;
- [0104] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체; 및
- [0105] 상기 방법은 GLP-2 유사체를 환자에게 주 1 회 또는 2 회 투여하는 것을 포함하는 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체의 용도를 제공한다.
- [0106] 추가적인 측면에서, 본 발명은 인간 환자에서 위 및 장 관련 장애를 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 화학식으로 표시되는 글루카곤-유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체의 치료학적으로 유효한 양을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고:
- [0107] $R^1-Z^1-His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z^2-R^2$
- [0108] 여기서:
- [0109] R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬 (예: 메틸), 아세틸, 포르밀, 벤조일 또는 트리플루오로아세틸;
- [0110] X5는 Ser 또는 Thr;
- [0111] X11은 Ala 또는 Ser;
- [0112] R^2 는 NH_2 또는 OH; 및
- [0113] Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 존재하지 않거나 또는 Lys의 1-6 개 아미노산 단위의 펩티드 서열이고;
- [0114] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체; 및
- [0115] 상기 방법은 GLP-2 유사체를 환자에게 주 1 회 또는 2 회 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0116] 추가적인 측면에서, 본 발명은 인간 환자에서 화학요법 또는 방사선 치료의 부작용을 치료 및/또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 하기 화학식으로 표시되는 글루카곤-유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체의 치료학적으로 유효한 양을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고:
- [0117] $R^1-Z^1-His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z^2-R^2$
- [0118] 여기서:
- [0119] R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬 (예: 메틸), 아세틸, 포르밀, 벤조일 또는 트리플루오로아세틸;
- [0120] X5는 Ser 또는 Thr;
- [0121] X11은 Ala 또는 Ser;
- [0122] R^2 는 NH_2 또는 OH; 및
- [0123] Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 존재하지 않거나 또는 Lys의 1-6 개 아미노산 단위의 펩티드 서열이고;
- [0124] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체; 및
- [0125] 상기 방법은 GLP-2 유사체를 환자에게 주 1 회 또는 2 회 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0126] 추가적인 측면에서, 본 발명은 인간 환자에서 장의 길이 성장을 증가시키기 위한 약제의 제조에서 글루카곤-유

사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체의 용도로서, 상기 GLP-2 유사체는 하기 화학식으로 표시되고:

[0127] $R^1-Z^1-His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z^2-R^2$

[0128] 여기서:

[0129] R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬 (예: 메틸), 아세틸, 포르밀, 벤조일 또는 트리플루오로아세틸;

[0130] X5는 Ser 또는 Thr;

[0131] X11은 Ala 또는 Ser;

[0132] R^2 는 NH_2 또는 OH; 및

[0134] $*Z^1$ 및 Z^2 는 독립적으로 존재하지 않거나 또는 Lys의 1-6 개 아미노산 단위의 펩티드 서열이고;

[0135] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체; 및

[0136] 상기 방법은 GLP-2 유사체를 환자에게 주 1 회 또는 2 회 투여하는 것을 포함하는 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체의 용도를 제공한다.

[0137] 추가적인 측면에서, 본 발명은 인간 환자에서 장의 길이 성장을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은 하기 화학식으로 표시되는 글루카곤-유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체의 치료학적으로 유효한 양을 환자에게 투여하는 단계를 포함하고:

[0138] $R^1-Z^1-His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp-Z^2-R^2$

[0139] 여기서:

[0140] R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬 (예: 메틸), 아세틸, 포르밀, 벤조일 또는 트리플루오로아세틸;

[0141] X5는 Ser 또는 Thr;

[0142] X11은 Ala 또는 Ser;

[0143] R^2 는 NH_2 또는 OH; 및

[0144] Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 존재하지 않거나 또는 Lys의 1-6 개 아미노산 단위의 펩티드 서열이고;

[0145] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체; 및

[0146] 상기 방법은 GLP-2 유사체를 환자에게 주 1 회 또는 2 회 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0147] 본 발명의 모든 측면에서, 글루카곤-유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체를 투여하는 방법은 임의로 복수의 용량의 GLP-2 유사체를 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 용량은 1 주일 또는 반 주일의 시간 단위로 분리된다. 일부 경우에, 예를 들어 이격된(spaced apart) 주사 부위에서의 투여, 예를 들어 주사 부위의 간격을 적어도 5 cm 이상으로 하는 총 용량을 복수의(예를 들어, 2회 또는 3회) 개별 복용량으로 나누는 것이 바람직할 수 있다.

[0148] 바람직하게는, 본 발명에 사용된 GLP-2 유사체의 용량은 매주 1 회 또는 2 회 환자 당 0.5 mg 내지 25 mg의 범위의 용량으로 GLP-2 유사체를 투여하는 단계를 포함하고, 선택적으로 매주 1 회 또는 2 회 환자 당 1 mg 내지 20 mg을 포함하고, 선택적으로 매주 1 회 또는 2 회 환자 당 1 mg 내지 10 mg을 포함하고, 선택적으로 매주 1 회 또는 2 회 환자 당 2 mg 내지 7 mg을 포함하고, 선택적으로 매주 1 회 또는 2 회 환자 당 5 mg 내지 7 mg을 포함하고, 또는 선택적으로 매주 1 회 또는 2 회 환자 당 2 mg 내지 5 mg이다. 일 구현 예에서, 본 발명에 사용된 GLP-2 유사체의 용량은 매주 1 회 또는 2 회 환자 당 10 mg이다. 치료 과정에서, 환자의 복용량은 의사의 지시에 따라 동일하거나 상이할 수 있다.

- [0149] 바람직하게는, 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체는 주사, 가장 전형적으로는 피하 주사 또는 근육 내 주사에 의해 환자에게 투여된다. 일부 바람직한 구체 예에서, GLP-2 유사체는 주사 펜(injection pen)을 사용하여 투여 될 수 있으며, 이는 환자가 유사체를 자가-투여 할 수 있게 한다. 몇몇 양태에서, GLP-2 유사체의 투여는 GLP-2 유사체, 또는 이의 대사산물이 방출된 피하 저장소의 형성을 야기한다. 임의의 특정 설명에 한정하지 않고, 피하 저장소는 본 발명에 따라 투여 된 GLP-2 유사체의 상호 작용을 통해 특히, 유사체가 유사체와 피하 구획에서 히알루론산과의 반응을 통해 라이신 꼬리(tail) (즉, Z1 group 및/또는 Z2 group)을 포함하는 경우, 형성될 수 있다
- [0150] 본 발명의 일부 구체적인 예에서, 상기 화학식에서, X5는 Thr 및/또는 X11은 Ala이다. 상기 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체의 예는 다음을 포함한다:
- [0151] ZP1848 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFAWLIATKITDKKKKKKNH2 (서열번호 1)
- [0152] ZP2949 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFAWLIATKITDKKK-OH (서열번호 2)
- [0153] ZP2711 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFAWLIATKITDKK-OH (서열번호 3)
- [0154] ZP2469 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFAWLIATKITDK-OH (서열번호 4)
- [0155] ZP1857 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFAWLIATKITD-NH2 (서열번호 5)
- [0156] ZP2530 H-HGEGTFSSELATILDALAARDFAWLIATKITD-OH (서열번호 6)
- [0157] 본 발명의 일부 구체적인 예에서, 상기 화학식 X5는 Ser 및/또는 X11은 Ser이다. 상기 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체의 예는 다음을 포함한다:
- [0158] ZP1846 H-HGEGSFSSELSTILDALAARDFAWLIATKITDKKKKKKNH2 (서열번호 7)
- [0159] ZP1855 H-HGEGSFSSELSTILDALAARDFAWLIATKITD-NH2 (서열번호 8)
- [0160] ZP2242 H-HGEGSFSSELSTILDALAARDFAWLIATKITDK-OH (서열번호 9)
- [0161] 이들 실시예는 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것이 아니나, 본 발명의 다양한 추가 양태 및 실시예는 본 개시의 관점에서 당업자에게 명백할 것이다.
- [0162] 본 명세서에서 사용된 "및/또는"은 두 가지 지정된 기능 또는 구성 요소 각각이 있거나 없는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, "A 및/또는 B"는 마치 각각이 개별적으로 제시된 것처럼 (i) A, (ii) B 및 (iii) A 및 B 각각의 특정 개시로서 간주된다.
- [0163] 문맥에서 달리 기재하지 않는 한, 기술한 특징의 설명 및 정의는 본 발명의 임의의 특정 측면 또는 실시예로 제한되지 않으며 설명된 모든 측면 및 실시예에 동일하게 적용된다.
- [0164] [발명을 실시하기 위한 구체적인 내용]
- [0165] 정의(Definitions)
- [0166] 달리 명시하지 않는 한, 상기 정의된 설명에서 사용되는 특정 용어에 대해 다음 정의를 갖는다.
- [0167] 상세한 설명 및 청구 범위 전체에 걸쳐, natural 아미노산에 대한 통상적인 한 글자(one-letter) 및 세 글자(three-letter) 코드가 사용된다. 본 발명의 펩티드의 모든 아미노산 잔기는 바람직하게는 L- 배열의 것이지만, D- 배열 아미노산도 존재할 수 있다.
- [0168] 본 발명의 바람직한 화합물은 하나 이상의 GLP-2 생물학적 특이, 장의 성장을 일으키는 활성을 갖는다. 이는 실시예에서 나타낸 바와 같이, in vivo 시험에서 시험 동물의 장의 덩어리(mass) 또는 그 일부가 GLP-2 유사체에 처리되거나 노출 된 후에 측정될 수 있다.
- [0169] 본 발명의 GLP-2 유사체는 nature GLP-2와 비교하여 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아미노산 치환, 결실, 도치(inversions) 또는 첨가(additions)를 갖는다. 또한, 이 정의는 동의어 용어인 GLP-2 모방체(mimetics) 및/또는 GLP-2 작용제(agonists)를 포함한다. 또한, 본 발명의 유사체는 하나 이상의 아미노산측기, β - 탄소 원자, 말단 아미노 기(terminal amino group) 또는 말단 카르복실산기(terminal carboxylic acid group)의 화학적 변형(chemical modification)을 추가로 가질 수 있다. 화학적 변형(chemical modification)에는 화학적 모이어티(moieties) 첨가, 새로운 결합 생성 및 화학적 모이어티(moieties) 제거가 포함되나 이에 국한되지는 않

는다. 아미노산측기에서의 변형은 제한적이지 않으며, 라이신 α-아미노기의 아 실화, 아르기닌, 히스티딘 또는 라이신의 N-알킬화, 글루탐산 또는 아스파르트 산 카르복실산기의 알킬화, 및 글루타민 또는 아스파라긴의 탈아미드화를 포함한다. 말단(terminal) 아미노의 변형은 제한없이 des-아미노, N- 저급 알킬, N-di-저급 알킬 및 N-아실 변형을 포함한다. 말단(terminal) 카르복시기의 변형은 아마이드, 저급 알킬 아마이드, 디알킬 아마이드 및 저급 알킬 에스테르 변형을 포함 하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는 본원에서 저급 알킬은 C1-C4 알킬이다. 또한, 하나 이상의 측기, 또는 말단기는 통상적으로 숙련된 펩티드 화학자에게 공지된 보호원자단(protective groups)으로 보호될 수 있다. 상기 아미노산의 α-탄소는 모노(mono)- 또는 디-메틸화(di-methylated)가 될 수 있다.

[0170] 또한, 본 발명의 펩티드는 염 또는 다른 유도체의 형태로 제공될 수 있다. 염은 약제 학적으로 허용되는 염, 예컨대 산 첨가(acid addition) 염 및 염기성 염을 포함한다. 산 첨가 염의 예는 하이드로클로라이드 염, 사이트레이트 염 및 아세테이트 염을 포함한다. 염기성 염의 예는 양이온이 나트륨 및 칼륨과 같은 알칼리 금속, 칼슘과 같은 알칼리 토금속 및 암모늄 이온 $N(R^3)_3(R^4)^+$ 에서 선택되는 염을 포함하며, 여기서 R3 및 R4는 독립적으로 임의로 치환된 C1-6- 알킬, 임의로 치환된 C2-6- 알 케닐, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로 아릴을 나타낸다. 약학 적으로 허용 가능한 염의 다른 예는 17 판 "Remington 's Pharmaceutical Sciences", 에드 Alfonso R. Gennaro (Ed.), Mark Publishing Company, PA, Easton, PA, 1985 년 및 최신판 및 제약 기술 백과사전에 기재되어 있다.

[0171] 본 발명의 GLP-2 유사체의 다른 유도체는 Mn^{2+} 및 Zn^{2+} 와 같은 금속 이온, 생체 내 가수 분해성 에스테르와 같은 에스테르, 유리 산 또는 염기, 수화물, 전구 약물 또는 지질과의 배위 착물을 포함한다. 에스테르는 당 업계에 공지된 기술을 사용하여 화합물에 존재하는 하이드록실 또는 카복실산기와 적절한 카복실산 또는 알코올 반응 파트너 사이에 형성 될 수 있다. 화합물은 생체 내 또는 시험관 내에서 모(parent) 화합물 중 하나로 전환 가능하다. 전형적으로, 화합물의 생물학적 활성 중 하나 이상은 화합물의 전구 약물 형태로 감소될 것이고, 전구 약물을 전환시켜 화합물 또는 이의 대사산물을 방출함으로써 활성화 될 수있다. 전구 약물의 예는 그 자리에서(*in situ*) 방출되는 활성 화합물을 제거하거나 생체 내(*in vivo*)에서 약물의 제거를 억제하는 역할을 하는 보호기(protecting groups)의 사용을 포함한다.

[0172] Z1 및 Z2는 독립적으로 존재하거나/존재하지 않거나 Lys의 1-6 아미노산 단위, 즉 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 Lys 잔기의 펩티드 서열이다. Lys 잔기는 D- 또는 L- 배열을 가질 수 있지만 L- 배열도 가질 수 있다. 특히 바람직한 서열 Z는 4, 5 또는 6 개의 연속 라이신 잔기, 특히 6 개의 연속적인 라이신 잔기의 서열이다. 예시적인 서열 Z는 WO 01/04156에 공지되어 있다. 특정 실시 양태에서, Z1은 존재하지 않는다. 그러한 경우에, Z2는 존재하거나 존재하지 않을 수 있다.

[0173] 약제학적 조성물 및 투여

[0174] 본 발명의 GLP-2 유사체, 또는 그의 염 또는 유도체는 저장 또는 투여를 위해 제조되고, 치료 학적 유효량의 본 발명의 GLP-2 펩티드, 또는 그의 염 또는 유도체를 제약상 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물로 제형화될 수 있다. 본 발명의 투여 방식에 따르면, GLP-2 유사체는 예를 들어 일주일에 한, 두 번 환자에게 투여된다. 따라서, 본 발명에 따른 투여 과정은 2 일, 2.5 일, 3 일, 3.5 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 8 일, 9 일, 10 일, 11 일, 12 일, 13 일 또는 14일 보다 바람직하게는 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일 또는 8 일로 간격으로 나누어 복용하게 된다. 일부 특정 상황에서, 본 발명은 환자에게 고정 용량 예를 들어 매주 1 회 또는 2 회 10mg 투여하는 것을 수반할 수 있다.

[0175] 본 발명에서 화합물의 치료적 유효량은 투여 경로, 치료되는 포유 동물의 유형 및 고려중인 특정 포유 동물의 물리적 특성에 따라 달라질 것이다. 이의 유효량 및 유효량을 결정하는 이들의 관계는 의료 분야의 숙련된 당업자에게 잘 알려져 있다. 이의 투여량 및 투여 방법은 펩티드를 대장에 전달하기 위해 최적의 효능을 달성하도록 맞춤화 될 수 있지만, 체중, 식이, 동시 약물(concurrent medication) 및 기타 요인과 같은 인자는 의학 분야의 당업자에게 통상적으로 알려져 있다.

[0176] GLP-2 유사체 또는 이의 염이 위 및 장 관련 장애를 치료 또는 예방하거나 장의 길이 성장(longitudinal growth)을 유도하기에 효과적인 양으로 존재하는 제약 조성물을 제공하는 것이 본 발명의 범위내에 있다.

[0177] 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 산성 부분을 갖는 염은 유기 및 무기 염기를 사용하여 형성 될 수 있다. 염기로 형성된 적합한 염은 금속 염, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어 나트륨, 칼륨 또는 마그네슘 염; 암모니아 염 및 유기 아민 염, 예컨대 모르폴린(morpholine), 티오모르 폴린(thiomorpholine), 피

페리딘(piperidine), 피롤리딘(pyrrolidine), 모노(mono)-, 디(di)-또는 트리(tri)-저급 알킬 아민 (예를 들어, 에틸 -tert- 부틸-, 디에틸-, 디아이스프로필-, 트리에틸-, 트리부틸-또는 디메틸프로필 아민), 또는 모노(mono)-, 디(di)-또는 트리(tri) 히드록시 저급 알킬 아민 (예를 들어, 모노-, 디-또는 트리에탄올 아민)을 포함한다. 분자내 염(internal salt)도 형성 될 수 있다. 유사하게, 본 발명의 화합물이 염기성 부분을 함유하는 경우, 염은 유기 및 무기 산을 사용하여 형성 될 수 있다. 예를 들어, 염은 아세트산, 프로피온산, 젖산, 시트르산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델릭, 말산, 프탈산, 염산, 브롬화 수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄 술폰산, 나프탈렌 술폰산, 벤젠 술폰산, 톨루엔 술폰산 및 캄페 술폰산 및 기타 공지된 허용되는 산으로 형성될 수 있다. 아미노산 첨가 염은 또한 라이신, 글리신 또는 페닐알라닌과 같은 아미노산으로 형성될 수 있다.

[0178] 의학 분야의 당업자에게 명백한 바와 같이, 본 발명의 펩티드 또는 제약 조성물의 "치료적 유효량"은 치료 연령, 체중 및 포유동물종, 사용된 특정 화합물, 특정 투여 방식 및 원하는 효과 및 치료 적응증에 따라 달라질 것이다. 이들 인자 및 이 양을 결정하는 이들의 관계는 의학적 기술 분야에서 잘 알려져 있기 때문에, 치료 유효 투여량 수준의 결정, 본원에 기재된 소장 및 위 관련 질환의 예방 및/또는 치료의 바람직한 결과를 달성하기 위해 필요한 양은 본 명세서에 개시된 다른 의학적 징후뿐만 아니라, 장의 길이 성장을 유도하기 위해 당업자의 범위 내에 있을 것이다.

[0179] 본원에 사용 된 "치료 유효량"은 주어진 상태 또는 병리의 증상을 감소시키고, 바람직하게는 상태 또는 병리를 갖는 개체에서 생리학적 반응을 정상화하는 것이다. 증상의 감소 또는 생리학적 반응의 정상화는 당 업계의 일상적인 방법을 사용하여 결정될 수 있고 주어진 상태 또는 병리에 따라 달라질 수 있다. 일 측면에서, 치료적 유효량의 하나 이상의 GLP-2 유사체 또는 하나 이상의 GLP-2 유사체를 포함하는 약제학적 조성물은 측정 가능한 생리학적 파라미터를 실질적으로 상태 또는 병리(pathology)가 없는 개인의 매개 변수의 동일한 값으로 회복시키는 양(바람직하게는 + 30 % 이내, 보다 바람직하게는 + 20 % 이내, 더욱 더 바람직하게는 10 % 이내)을 가진다.

[0180] 본 발명의 한 실시 양태에서, 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물의 투여는 보다 낮은 투여량 수준으로 시작되며, 소장 및 위 관련 질환과 같은 관련 의학적 징후를 예방/치료하는 장의 길이 성장이 증가하는 바람직한 효과가 나타날 때까지 투여량 수준이 증가된다. 이것으로 치료 유효량을 정의 할 수 있다. 단독으로 또는 약제학적 조성물의 일부로서, 본 발명에 사용된 GLP-2 유사체의 용량은 전형적으로 환자 당 주 1 회 또는 2 회에 0.5 mg 내지 25 mg, 선택적으로 환자 당 1 주일에 1 회 또는 2 회에 1 mg 내지 20 mg, 선택적으로 환자 당 1 주일에 1 회 또는 2 회에 1 mg 내지 10 mg, 선택적으로 환자 당 1 주일에 1 회 또는 2 회에 5 mg 내지 7mg 또는 선택적으로 환자 당 1 주일에 1 회 또는 2 회에 2 mg 내지 5 mg의 범위이다.

[0181] 장의 길이 성장을 달성하는 것에 관한 본 발명의 측면에서, 바람직하게는 본 발명의 GLP-2 유사체 처리군은 대조군과 비교하여 30 % 이상, 보다 바람직하게는 40 % 이상, 가장 바람직하게는 대조군과 비교하여 50 % 이상 장의 성장을 증가시킨다. 장의 길이 성장의 증가는 치료가 중단된 후에도 흡수 능력의 증가를 어느 정도 동반하는 것이 일반적으로 바람직하다. 쇼트 보울 증후군 (Short Bowl Syndrome, SBS) 환자와 같이 장의 길이 성장을 증가시킬 필요가 있는 인간 환자의 치료에서, 일반적으로 치료는 적어도 1 내지 3 년 동안 지속될 수 있고 선택적으로 주 1 회 또는 2 회 또는 본원에 기술 된 본 발명의 다른 치료 요법에 따라 치료를 수반할 수 있다.

[0182] SBS 인간 환자의 클래스에는 SBS-IF (SBS-intestinal failure) 환자와 SBS-II (SBS-intestinal insufficiency) 및 SBS-intestinal failure (SBS-IF) 사이의 경계에 있는 환자가 포함된다. 경우에 따라 SBS-IF (SBS-intestinal failure) 환자는 비경구 지원에 의존 할 때 SBS-PS라고도 하며, SBS-intestinal insufficiency (SBS-II) 환자는 SBS non-PS라 칭하며 비경구 지원에 의존하지 않는다.

[0183] SBS 환자 유형의 스펙트럼은 Jeppensen, Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 38(1), 8S-13S, May 2014, doi: 10.1177/0148607114520994에서 공지되었다. SBS 환자 유형의 추가 분할은 Schwartz et al., Clinical and Translational Gastroenterology (2016) 7, e142; doi:10.1038/ctg.2015.69에 기재되어 있다. 이는 SBS 환자를 초기 반응자와 후기/느린 반응 자로 분리한다. 이론에 한정되지 않고, 본 발명자들은 초기 반응자는 GLP-2 유사체로 소장의 너비/직경의 증가로 인해 치료효과를 보이는 사람으로 간주하며, 반면에 후기/느린 반응자는 소장의 길이 증가로 인해 GLP-2 유사체 치료의 대부분 또는 첫 번째 이점을 가지는 환자를 간주한다. 피험자가 초기 반응인지 또는 후기 반응인지에 대한 결정은 GLP-2 유사체를 사용한 치료 체제의 지속 기간 즉, 비경구 지원을 감소시키기 위한 임상 결정 시점 및 비경구 지원의 감소가 가능한지 결정하기 위한 시험 간격을 결정하는데 사용될 수 있다. 따라서, 한 구체적인 예에서, 환자는 후기 또는 느린 반응자이다. 소장의 길

이는 예를 들어 CT 스캔 (컴퓨터 단층 촬영 스캔), MRI (자기 공명 영상), 조직학, 복강경 또는 당 업계에 공지된 다른 측정 또는 기술에 의해 측정될 수 있다.

[0184] 추가적인 측면에서, 본 발명은 SBS-장 기능 저하 (SBS-II)를 가지는 환자의 치료 및/또는 예방 방법에 사용하기 위한 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체로서, 상기 치료는 SBS-장 기능 부전 (SBS-IF)의 발달을 예방 또는 지연시키고, 상기 GLP-2 유사체는 하기 화학식으로 표시되고:

[0185] R^1-Z^1 -His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp- Z^2-R^2

[0186] 여기서:

[0187] R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬 (예: 메틸), 아세틸, 포르밀, 벤조일 또는 트리플루오로아세틸;

[0188] X5는 Ser 또는 Thr;

[0189] X11은 Ala 또는 Ser;

[0190] R^2 는 NH_2 또는 OH; 및

[0191] Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 존재하지 않거나 또는 Lys의 1-6 개 아미노산 단위의 펩티드 서열이고;

[0192] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제공한다.

[0193] 일부 구체적인 예에서, 상기 방법은 GLP-2 유사체를 환자에게 주 1 회 또는 2 회 및/또는 본원에 기재된 임의의 다른 치료 요법에 따라 투여하는 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체를 포함한다.

[0194] 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식으로 표시되는 GLP-2 유사체의 용도로서:

[0195] R^1-Z^1 -His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp- Z^2-R^2

[0196] 여기서:

[0197] R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬 (예: 메틸), 아세틸, 포르밀, 벤조일 또는 트리플루오로아세틸;

[0198] X5는 Ser 또는 Thr;

[0199] X11은 Ala 또는 Ser;

[0200] R^2 는 NH_2 또는 OH; 및

[0201] Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 존재하지 않거나 또는 Lys의 1-6 개 아미노산 단위의 펩티드 서열이고;

[0202] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체이고,

[0203] SBS-장 기능 저하 (SBS-II)를 가지는 환자의 치료 및/또는 예방용 약제의 제조를 위한 용도로서, 상기 치료는 SBS-장 기능 부전 (SBS-IF)의 발달을 예방 또는 지연시키는 GLP-2 유사체의 용도를 제공한다.

[0204] 다른 측면에서, 본 발명은 SBS-장 기능 저하 (intestinal insufficiency)를 가지는 환자의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 상기 방법은 SBS-장 기능 부전 (intestinal failure)의 발달을 예방 또는 지연시키고, 상기 GLP-2 유사체는 하기 화학식으로 표시되고:

[0205] R^1-Z^1 -His-Gly-Glu-Gly-X5-Phe-Ser-Ser-Glu-Leu-X11-Thr-Ile-Leu-Asp-Ala-Leu-Ala-Ala-Arg-Asp-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Ile-Ala-Thr-Lys-Ile-Thr-Asp- Z^2-R^2

[0206] 여기서:

- [0207] R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬 (예: 메틸), 아세틸, 포르밀, 벤조일 또는 트리플루오로아세틸;
- [0208] X5는 Ser 또는 Thr;
- [0209] X11은 Ala 또는 Ser;
- [0210] R^2 는 NH_2 또는 OH; 및
- [0211] Z^1 및 Z^2 는 독립적으로 존재하지 않거나 또는 Lys의 1-6 개 아미노산 단위의 펩티드 서열이고;
- [0212] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유도체인 방법을 제공한다.
- [0213] 치료적 사용을 위해, 선택된 GLP-2 유사체는 약제학적으로 허용되고 선택된 투여 경로에 의해 펩티드를 전달하기에 적합한 담체와 함께 제형화된다. 본 발명의 목적을 위해, 말초정맥 경로는(peripheral parenteral routes) 정맥 내, 근육 내, 피하 및 복강 내 투여 경로를 포함한다. 일 예에서, 투여 경로는 피하 경로 또는 피하 투여이다. 본 약제학적 조성물은 본 발명의 GLP-2 유사체, 또는 이의 염 또는 유도체 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 제약상 허용되는 적합한 담체는 희석제, 부형제 등과 같은 펩티드계 약물과 함께 통상적으로 사용되는 것들이다. 치료적 사용을 위한 약학적으로 허용되는 담체는 약학 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 Remington 's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit.1985)에 기재되어 있다. 예를 들어, 약산성 또는 생리학적 pH으로 평균 식염수 및 인산염 완충 식염수가 사용될 수 있다. pH 완충제는 포스페이트, 사이트레이트, 아세테이트, 트리스/하이드록시메틸) 아미노메탄 (TRIS), N-Tris (하이드록 메틸) 메틸-3 아미노프로판설폰산 (TAPS), 암모늄 바이 카보네이트, 디에탄올 아민, 히스티딘 일 수 있으며, 이는 바람직한 완충액, 아르기닌, 라이신 또는 아세테이트 또는 이들의 혼합물이다. 바람직한 완충 범위는 pH 4-8, pH 6.5-8, 더욱 바람직하게는 pH 7-7.5이다. 과라, 메타 및 오르토 크레졸, 메틸- 그리고 프로필 파라벤, 페놀, 벤질 알코올, 벤조산 나트륨, 벤조산, 벤질-벤조 에이트, 소르브산, 프로판산, p-하이드록시 벤조산의 에스테르와 같은 보존제를 제공 할 수 있다. 안정화제, 예를 들어 산화, 탈아미드 화, 이성질화, 라세미화, 고리 화, 펩티드 가수 분해 방지. 아스코르브산, 메티오닌, 트립토판, EDTA, 아스파라긴, 라이신, 아르기닌, 글루타민 및 글리신이 약학 조성물에 제공 될 수 있다. 소듐도데실설페이트, 폴리에틸렌 글리콜, 카르복시메틸 셀룰로오스, 사이클로 텍스트린과 같은 응집, 피브릴 및 침전을 방지하는 안정제가 약학 조성물에 제공 될 수 있다. 에탄올, 아세트산 또는 아세테이트와 같은 가용화 또는 응집 방지를 위한 유기 개질제 및 이의 염이 약학 조성물에 제공 될 수 있다. 염과 같은 등장성 마커, 예를 들어 염화나트륨 또는 가장 바람직한 탄수화물, 예를 들어 텍스트로스, 만니톨, 락토스, 트레할로스, 수크로스 또는 이들의 혼합물이 약학 조성물에 제공 될 수 있다.
- [0214] 트윈 20, 트윈 80, SDS, 예를 들어 Pluronic F-68, Pluronic F-12의 폴록사머와 같은 세제는 약제학적 조성물로 제공 될 수 있다. 염료 및 향미제가 약제학적 조성물에 제공 될 수 있다. 다른 구체적인 예에서, GLP-2 펩티드 유사체의 약제학적으로 허용되는 산 첨가 염이 현탁제 용도로 사용될 수 있다.
- [0215] 에탄올, 3 차-부탄올, 2-프로판올, 에탄올, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 유기 개질제가 동결건조된 생성물의 동결 건조를 위한 약제제에 제공 될 수 있다. 예를 들어 염화나트륨과 같은 염, 예를 들어 텍스트로스, 만니톨, 락토스, 트레할로스, 수크로스 또는 이들의 혼합물과 같은 탄수화물, 예를 들어 글리신, 글루타메이트 또는 시스테인, 레시틴 또는 인간 혈청 알부민과 같은 아미노산의 중량제 및 등장성 마커는 동결 건조를 위한 약학 조성물에 제공될 수 있다.
- [0216] 본 발명의 약학조성물은 경구용 타블렛, 캡슐 또는 엘릭시르제; 직장투여용 좌약; 바람직하게는 주사용 투여를 위한 멸균 용액 또는 멸균 분말 또는 현탁액;과 같이 제형화 될 수 있다. 투여량 및 투여 방법은 최적의 효능을 달성하도록 맞춤화 될 수 있지만, 체중,식이 요법, 병용 약물 및 의학 분야의 당업자가 인식할 수 있는 기타 요인과 같은 요인에 의존할 것이다.
- [0217] 정맥 내, 피하 또는 근육 내 주사와 같은 비경구 투여의 경우, 약학 조성물은 수용액 또는 현탁액과 같은 통상적인 형태; 주사 직전에 액체에 혼합한 형태(suspension) 또는 에멀전으로 재구성(reconstitution)에 적합한 동결건조 고체 형태로 제조될 수 있다.
- [0218] 동결건조된 생성물의 재구성(reconstitution)을 위한 희석제는 상기 목록의 물, 식염수, 텍 스트로스, 만니톨, 락토스, 트레할로스, 수크로스, 레시틴, 알부민, 글루타민산 나트륨, 시스테인 히드로 클로라이드; 또는 트윈 (Tween) 20, 트윈 (Tween) 80, pluronic F-68 또는 pluronic F-127의 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 세

제 및/또는 파라-, 메타-및 오르토-크레졸, 메틸- 그리고 프로필 파라벤, 페놀, 벤질 알코올, 벤조산 나트륨, 벤조산, 벤질-벤조 에이트, 소르 브산, 프로판 산, p- 히드 록시 벤조산의 에스테르와 같은 보존제 및/또는

- [0219] 에탄올, 아세트산, 시트르산, 락트산 또는 이의 염과 같은 유기개질제를 첨가한 주사용 물(water)로 제조할 수 있다.
- [0220] 또한, 경우에 따라, 주사용 제약 조성물은 소량의 비독성 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 pH 완충제를 함유 할 수 있다. 흡수 향상 제제 (예를 들어, 리포솜, 세제 및 유기산)가 사용될 수 있다.
- [0221] 본 발명의 한 실시 양태에서, 화합물은 예를 들어 총 비경구 영양 요법 (예를 들어 신생아, 또는 악액질 (cachexia) 또는 식욕 부진(anorexia)으로 고통받는 환자)을 위한 액체 영양 보충제로서 사용되는 경우, 또는 예를 들어 피하, 복강 내 또는 정맥 내 주사용으로 사용되는 경우, 멸균 및 발열인자 제거(pyrogen-free) 형태의 수용액으로서 사용되며, 생리적으로 허용 가능한 pH, 예를 들어 약간 산성 또는 생리학적 pH로 임의로 완충 된다. 근육 내 투여를 위한 제제는 예를 들어 카놀라유, 옥수수 유 또는 대두유와 같은 식물유 중의 용액 또는 현탁액에 기반 할 수 있다. 이들 오일 제제는 산화 방지제, 예를 들어 BHA (butylated hydroxianisole) 및 BHT (butylated hydroxytoluene)에 의해 안정화 된다.
- [0222] 따라서, 본 펩티드 화합물은 운반체(vehicle), 예컨대 증류수 또는 식염수, 포스페이트 완충 식염수, 5 % 텍스 트로스 용액 또는 오일로 투여 될 수 있다. GLP-2 유사체의 용해도는 경우에 따라 세제 및 유화제와 같은 용해 도 증강제를 혼입함으로써 향상될 수 있다.
- [0223] 수성 담체 또는 운반체는 원하는 작용 부위로의 느린 방출을 위해 주사 부위에서 또는 주사 부위에서 GLP-2 유사체를 저장(depot)하는 역할을 하는 젤라틴과 함께 주사용으로서 사용될 수 있다. 젤화제의 대안으로 히알루론 산이 저장제(depot agents)로 유용할 수 있다.
- [0224] 본 발명의 일 구체적인 예에서, 제형은 다음을 포함한다:
- [0225] a. 물에 용해된 L- 히스티딘의 최종 농도는 0.5 mM 내지 300 mM, 바람직하게는 3 내지 200 mM, 가장 바람 직하게는 20 내지 100mM이고;
- [0226] b. 만니톨은 350 mM 이하, 바람직하게는 30 내지 300 mM, 가장 바람직하게는 100 mM 내지 230 mM이고;
- [0227] c. 아세트산은 용액 내 최대 200 mM, 바람직하게는 0.05 내지 100 mM, 가장 바람직하게는 0.5 내지 50 mM 이다.
- [0228] 치료 화합물의 적절한 농도는 1 내지 100 mg/mL, 바람직하게는 5 내지 50 mg/mL, 가장 바람직하게는 10 내지 30 mg/mL이다. 최종 pH는 4 내지 8, 바람직하게는 6.5 내지 7.5, 가장 바람직하게는 6.7 내지 7.3으로 조정된다. 생성된 용액을 타겟 중량을 조정하고, 멸균 여과한 후, 제약 용도를 위해 바이알에 적절한 분취액으로 분배하였 다. 제형은 액체 생성물 또는 동결건조 생성물에 따라 추가로 가공된다.
- [0229] 본 발명의 다른 구체적인 예에서, 제형은 다음을 포함한다:
- [0230] a. 물에 용해된 L- 히스티딘의 최종 농도는 0.5 mM 내지 300 mM, 바람직하게는 3 내지 200 mM, 가장 바람 직하게는 20 내지 100 mM이고;
- [0231] b. 아르기닌은 200 mM 이하, 바람직하게는 0.5 내지 100 mM, 가장 바람직하게는 5 내지 50 mM이고;
- [0232] c. 만니톨은 350 mM 이하, 바람직하게는 30 내지 300 mM, 가장 바람직하게는 100 mM 내지 230 mM이고;
- [0233] d. 아세트산을 200 mM 이하, 바람직하게는 0.05 내지 100 mM, 가장 바람직하게는 0.5 내지 50 mM이다.
- [0234] 치료 화합물의 적절한 농도는 1 내지 100 mg / mL, 바람직하게는 5 내지 50 mg / mL, 가장 바람직하게는 10 내 지 30 mg / mL이다. 최종 pH는 4 내지 8, 바람직하게는 6.5 내지 7.5, 가장 바람직하게는 6.7 내지 7.3으로 조 정된다. 생성된 용액을 타겟 중량을 조정하고, 멸균 여과한 후, 제약 용도를 위해 바이알에 적절한 분취액으로 분배하였다. 제형은 액체 생성물 또는 동결건조 생성물에 따라 추가로 가공된다.
- [0235] 본 발명의 또 다른 구체적인 예에서, 제형은 다음을 포함한다:
- [0236] a. 물에 희석된 L-히스티딘의 농도는 최대 200 mM, 바람직하게는 3 내지 100 mM, 가장 바람직하게는 5 내 지 50 mM이고;
- [0237] b. L-아르기닌은 200 mM 이하, 바람직하게는 0.5 내지 100 mM, 가장 바람직하게는 5 내지 50 mM이고;

- [0238] c. 만니톨은 350 mM 이하, 바람직하게는 30 내지 300 mM, 가장 바람직하게는 100 mM 내지 230 mM이고;
- [0239] d. 아세트산을 200 mM 이하, 바람직하게는 0.05 내지 100 mM, 가장 바람직하게는 0.5 내지 50 mM이다.
- [0240] 치료 화합물의 적절한 농도는 1 내지 100 mg/mL, 바람직하게는 5 내지 50 mg/mL, 가장 바람직하게는 10 내지 30 mg/mL이다. 최종 pH는 4 내지 8, 바람직하게는 6.5 내지 7.5, 가장 바람직하게는 6.7 내지 7.3으로 조정된다. 생성된 용액을 타겟 중량을 조정하고, 멸균 여과한 후, 제약 용도를 위해 바이알에 적절한 분취액으로 분배하였다. 제형은 액체 생성물 또는 동결건조 생성물에 따라 추가로 가공된다.
- [0241] 본 발명의 또 다른 구체적인 예에서, 제형은 다음을 포함한다:
- [0242] a. 물에 희석된 N-아세테이트의 농도는 최대 200 mM, 바람직하게는 0.5 내지 100 mM, 가장 바람직하게는 5 내지 50 mM이고;
- [0243] b. 만니톨은 350 mM 이하, 바람직하게는 30 내지 300 mM, 가장 바람직하게는 100 mM 내지 230 mM이다.
- [0244] 치료 화합물의 적절한 농도는 1 내지 10 0mg/mL, 바람직하게는 5 내지 50 mg/mL, 가장 바람직하게는 10 내지 30 mg/mL이다.
- [0245] 최종 pH는 4 내지 8, 바람직하게는 6.5 내지 7.5, 가장 바람직하게는 6.7 내지 7.3으로 조정된다. 생성된 용액을 타겟 중량을 조정하고, 멸균 여과한 후, 제약 용도를 위해 바이알에 적절한 분취액으로 분배하였다. 제형은 액체 생성물 또는 동결건조 생성물에 따라 추가로 가공된다.
- [0246] 또한, 본 발명의 GLP-2 유사체는 GLP-2 펩티드 유사체의 연장(extended) 및 지속(sustained) 투여를 위한 점진적 감소의 주입 장치로서 제형화 될 수 있다. 이러한 서방형 제제(sustained release formulations)는 신체의 외부에 위치한 패치형태 일 수 있다. 서방형 제제의 예는 생체 적합성 중합체, 예를 들어 폴리(락트산), 폴리(락트-코-글리콜산), 메틸 셀룰로오스, 히알루론산, 시알산, 실리케이트, 콜라겐, 리포솜 등과 같은 복합체를 포함한다. 서방형 제제(sustained release formulations)는 본 발명의 높은 국소 농도의 GLP-2 유사체를 제공하는 것이 바람직한 경우에 특히 중요할 수 있다.
- [0247] GLP-2 유사체는 단위 용량 또는 다회 투여량으로, 장내 량의 펩티드를 함유하는 앰플 또는 멸균-충진 바이알 형태로 이용 될 수 있다. 바이알 또는 앰플은 투여 준비 제제로서 GLP-2 유사체 및 원하는 담체를 함유 할 수 있다. 대안적으로, 바이알 또는 앰플에는 동결건조 형태와 같은 GLP-2 펩티드, 멸균수 또는 인산염 완충 식염수와 같은 재구성(reconstitution)에 적합한 단체를 함유할 수 있다.
- [0248] 본 발명의 펩티드 화합물은 단독으로 또는 소염 효과를 갖는 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 이론에 한정되지 않고, 이러한 조합 치료는 본 펩티드 유사체의 유리한 치료 효과를 강화할 수 있는 것으로 간주된다.
- [0249] 환자 치료에 가장 적합한 치료 투여 및 요법은 물론 치료될 질환 또는 상태에 따라 그리고 환자 파라미터에 따라 달라질 것이다. 임의의 특정 이론에 한정되지 않으며, 환자 당 0.1 내지 25 mg의 용량, 더 짧거나 더 긴 치료 빈도가 예상되며 이는, 특히 소장 질량의 통계적으로 유의미한 증가와 같은 치료적으로 유용한 결과를 생성할 수 있다. 일부 예에서, 치료 요법은 초기 치료 중단 후 발생하는 조직 퇴행을 예방하기에 적합한 유지 용량의 투여를 포함 할 수 있다. 인간 사용에 가장 적합한 투여량 및 투여 요법은 본 발명에 의해 획득된 결과에 의해 확인 될 수 있고, 추가의 임상 시험에서 확인될 수도 있다.
- [0250] 효과적인 투여량 및 치료 프로토콜은 실험실 동물에서 저용량으로 시작하여 효과를 모니터링하면서 투여량을 증가시키고 투여량 요법을 체계적으로 변화시키는 통상적인 연구수단에 의해 결정될 수 있다. 주어진 대상체에 대한 최적의 용량을 결정할 때 임상적은 수많은 요인을 고려할 수 있다. 이러한 고려 사항은 당업자에게 공지되어 있다.
- [0251] 본 발명에 따른 GLP-2 펩티드의 인간 투여량은 약 0.01 mg/kg 내지 100 mg/kg 체중, 예컨대 약 0.01 mg/kg 내지 10 m/kg 체중, 예를 들어 10-100 mg/kg 체중이다. 추가의 실시 양태에서, 본 발명에 따른 GLP-2 펩티드의 인간 투여량(총 투여량)은 대략 환자 당 약 0.1 mg 내지 25 mg, 환자 당 0.5 mg 내지 20 mg, 환자 당 1 mg 내지 15 mg, 예를 들어 매주 1 회 또는 2 회 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 또는 14 일 간격의 복수의 복용을 포함하는 환자 당 1 mg 내지 10 mg이다. 일부 예에서, 본 발명에 따른 GLP-2 펩티드의 고정 투여량은 본원에 개시된 투여 패턴, 즉 매주 1 회 또는 2 회 주어진 환자의 체중에 관계없이 동일한 용량에 따라 사용될 수 있다. 예를 들어, 고정 투여량은 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg, 11 mg, 12 mg, 13 mg, 14 mg 또는 15 mg의 용량일 수 있다. 편리하게는 10 mg의 고정 투여량이 사용될 수 있다. 고정 투여량의 사용은 순응도를

증가시키고 투여될 체중 기반 용량을 잘못 계산할 위험을 포함하여 환자의 용량 오류의 위험을 줄이는 이점이 있다.

[0252] 건강 상태(Medical Conditions)

[0253] 본 발명의 펩티드는 유효량의 GLP-2 유사체 또는 그의 염을 투여함으로써 식도의 상부 위장관을 포함하여 위장 장애를 앓는 개체를 예방 또는 치료하기 위한 약제로서 유용하다. 위 및 장 관련 장애는 모든 병인의 궤양 (예 : 펩타이드 궤양, 약물 유발 궤양, 감염 또는 기타 병원체와 관련된 궤양), 소화 장애, 흡수 장애 증후군, short-bowel 증후군, cul-de-sac 증후군, 염증성 장 질환, 셀리악스프루 (예 : 글루텐성 장질환 또는 셀리악질환), 열대스프루, 저감마글로불린성스프루, 장염, 궤양성 대장염, 소장 손상 및 화학 요법으로 인한 설사 / 점막염 (CID)을 유도한다.

[0254] 일반적으로 상기 언급된 바와 같이, 소장 질량 증가 및 그에 따른 정상 소장 점막 구조 및 기능의 유지 및/또는 유지로부터 이익을 얻을 수 있는 개체는 본 GLP-2 유사체를 이용한 치료의 후보 개체이다. GLP-2 유사체로 치료될 수 있는 특정 상태는 열에 의한 알파-글리아 딘에 대한 독성 반응에 기인 한 글리세린 스프루를 포함하는 다양한 형태의 스프루를 포함하며, 글루텐성 장질환 또는 셀리악병의 결과 일 수 있다. 소장의 현저한 빌라 (villae) 손실; 감염에 의해 빌라(villae)가 부분적으로 평평 해지는 열대성 스프루; 저감마글로불린 혈증 (hypogammaglobulinemic sprue)은 공통 가변 면역 결핍 또는 저감마글로불린혈증 환자에서 일반적으로 관찰되며, 용모 높이의 현저한 감소로 두드러진다. GLP-2 유사체 치료의 효능은 영양 흡수의 생화학적 평가, 환자 체중 증가, 또는 이러한 상태와 관련된 증상의 완화에 의해 장내 생검을 통한 용모 형태 검사에 의해 모니터링될 수 있다.

[0255] 본 발명의 GLP-2 유사체로 치료 될 수 있거나 GLP-2 유사체가 치료 및/또는 예방 적으로 유용할 수있는 또 다른 특정 상태는 short gut syndrome 또는 simply short gut이라고 알려져 있는 단발 증후군 (Short Bowel Syndrome, SBS)이며, 이 환자는 장에서 식이 절제술, 선천성 결손 또는 질병과 관련된 흡수 손실로 인해 결과적으로 환자가 기존의 식이 요법에서 체액, 전해질 및 영양소 균형을 유지할 수 없다. 절제술 후 2 년 동안 일반적인 적응에도 불구하고, SBS 환자는 식이 섭취 및 수분 손실을 감소시켰다.

[0256] 본 발명의 GLP-2 유사체로 치료 될 수 있거나 GLP-2 유사체가 예방적으로 유용 할 수 있는 다른 상태는 상기 언급된 암 화학 요법 또는 독성 물질로 인한 방사선 장염, 감염성 또는 감염 후 장염 및 소장 손상을 포함한다.

[0257] 또한, GLP-2 유사체는 영양 실조, 예를 들어 악액질(cachexia) 및 식욕 부진(anorexia)의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0258] 본 발명의 특정 실시 양태는 장 손상 및 기능 장애의 예방 및/또는 치료를 위해 본 펩티드를 사용하는 것에 관한 것이다. 상기 손상 및 기능 장애는 암 화학 요법 치료의 부작용으로 알려져 있다. 화학요법 투여는 종종 점막염, 설사, 박테리아 전좌, 흡수 장애, 복부 경련, 위장 출혈 및 구도와 같은 위장 시스템과 관련된 부작용과 관련이 있다. 이러한 부작용은 장 상피의 구조적 및 기능적 손상을 초래하며, 이에따라 화학요법의 용량 및 빈도를 감소시키는 것이 종종 필요하다. 본 GLP-2 펩티드 유사체의 투여는 장 선와에서 영양 효과를 향상시키고 화학요법 후 손상된 장 상피를 대체 할 새로운 세포를 신속하게 제공할 수 있다. 본 펩티드를 투여함으로써 달성되는 최종 목표는 화학 요법 치료를받는 환자의 위장 손상과 관련된 사망률을 감소시키면서 암 치료를위한 가장 최적의 화학요법을 수행하는 것이다. 본 발명에 따라 방사선 치료를 받고 있는 환자에게 예방 또는 치료와 동시에 제공될 수 있다.

[0259] 소장 점막의 줄기세포는 그들의 빠른 증식 속도로 인해 화학요법의 세포 독성 효과에 특히 민감하다 (Keefe et al., Gut 2000; 47 : 632-7). 소장 점막에 대한 화학요법-유도 손상은 임상 적으로 종종 위장 점막염으로 지칭되며 소장의 흡수성 및 장벽 손상을 특징으로 한다. 예를 들어, 광범위하게 사용되는 화학요법 제인 5-FU, 이리노테칸 및 메토타렉세이트는 설치류 소장에서 용모 위축 및 선와 저형성으로 이어지는 세포사멸(apoptosis)을 증가시켰다 (Keefe et al., Gut 47 : 632-7, 2000; Gibson et al., J Gastroenterol Hepatol. Sep; 18 (9) : 1095-1100, 2003; Tamaki et al., J Int Med Res. 31 (1) : 6-16, 2003). 화학요법제는 투여 후 24 시간에 장 선와에서 세포사멸(apoptosis)을 증가시키고, 이어서 3 일 후에 용모 면적(villus area), 선와 길이(crypt length), 선와당 유사 분열 수(mitotic count per crypt) 및 장 세포 높이(enterocyte height)를 감소시키는 것으로 나타났다 (Keefe et al., Gut 2000; 47 : 632-7). 이에 따라, 소장 내의 구조적 변화는 장 기능 장애 및 일부의 경우 설사로 직접 이어진다.

[0260] 암 화학요법 후 위장 점막염은 점차적으로 완화되지만 일단 진행되면 본질적으로 돌이킬 수 없이 증가하는 것이

문제점이다. 일반적으로 사용되는 암세포 증식 약물 인 5-FU와 이리노테칸으로 수행한 연구에 따르면 이러한 약물을 이용한 효과적인 화학요법은 소장의 구조적 무결성과 기능에 주로 영향을 미치는 반면, 결장은 덜 민감하고 주로 점액 형성에 반응한다(Gibson et al., J Gastroenterol Hepatol. Sep;18(9):1095-1100, 2003; Tamaki et al., J Int Med Res. 31(1):6-16, 2003).

[0261] 본 발명의 신규한 GLP-2 유사체는 화학요법제의 위장 손상 및 부작용의 예방 및/또는 치료에 유용할 수 있다. 이의 잠재적으로 중요한 치료적 적용은 현재 사용되는 화학요법에 적용될 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다: 5-FU, Altretamine, Bleomycin, Busulfan, Capecitabine, Carboplatin, Carmustine, Chlorambucil, Cisplatin, Cladribine, Crisantaspase, Cyclophosphamide, Cytarabine, Dacarbazine, Dactinomycin, Daunorubicin, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposide, Fludarabine, Fluorouracil, Gemcitabine, Hydroxycarbamide, Idarubicin, Ifosfamide, Irinotecan, Liposomal doxorubicin, Leucovorin, Lomustine, Melphalan, Mercaptopurine, Mesna, Methotrexate, Mitomycin, Mitoxantrone, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pemetrexed, Pentostatin, Procarbazine, Raltitrexed, Streptozocin, Tegafur-uracil, Temozolomide, Thiotepa, Tioguanine/Thioguanine, Topotecan, Treosulfan, Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Vinorelbine, Bleomycin, Busulfan, Capecitabine, Carboplatin, Carmustine, Chlorambucil, Cisplatin, Cladribine, Crisantaspase, Cyclophosphamide, Cytarabine, Dacarbazine, Dactinomycin, Daunorubicin, Docetaxel, Doxorubicin, Epirubicin, Etoposide, Fludarabine, Fluorouracil, Gemcitabine, Hydroxycarbamide, Idarubicin, Ifosfamide, Irinotecan, Liposomal doxorubicin, Leucovorin, Lomustine, Melphalan, Mercaptopurine, Methotrexate, Mitomycin, Mitoxantrone, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pemetrexed, Pentostatin, Procarbazine, Raltitrexed, Streptozocin, Tegafur-uracil, Temozolomide, Thiotepa, Tioguanine/Thioguanine, Topotecan, Treosulfan, Vinblastine, Vincristine, Vindesine 및 Vinorelbine.

[0262] 본 발명의 추가 구체적인 예는 환자, 예를 들어 인간환자에서 장의 길이 성장을 증가시키기 위해 본 발명의 펩티드를 사용하는 것에 관한 것이다. 하기 실시예에 나타난 바와 같이, 본 발명의 GLP-2 유사체는 대조군에 비해 장의 길이 성장을 증가시킬 수 있다. 이론에 한정되지 않으며, 반감기가 길수록 GLP-2 수용체의 보다 강력하고 연장된 자극을 유발하여 대조군에 비해 길이 성장이 증가되는 것으로 여겨진다. 또한, 본 발명에 따라 사용된 GLP-2 유사체의 더 긴 말단 혈장 반감기는 알려진 종래 기술의 반감기가 비교적 짧은 것으로 알려진 다른 GLP-2 유사체와 비교하여 장의 길이 성장의 더 강력한 자극을 야기할 수 있다.

[0263] 이 능력은 SBS 환자에서 특히 가치가 있으며, 이는 치료가 중단 된 후에도 흡수 능력을 증가시킬 수 있기 때문이다. 이러한 환자는 1 내지 3 년 이상, 예컨대 1 내지 4 년 이상, 예를 들어 1 내지 10 년, 예를 들어 1 내지 20 년, 예를 들어 1 내지 35 년 동안 장의 길이 성장을 유도 할 목적으로 치료될 것이다.

[0264] 본 명세서에서 앞서 기술한 바와 같이, 장 기능 부전 (SBS-II) 또는 SBS-PS 환자와 국경 장애 (SBS-IF) 또는 SBS non-PS 사이의 경계에있는 SBS 환자는 예를 들어 치료 기간에 걸쳐 매주 또는 매주 두 번의 투여를 포함하는 1 년에서 3 년 동안의 치료 과정에서 장을 연장함으로써 장 이상 위험이 감소되므로 특별한 가치를 가질 수 있다. 상기 위험은 중심카테터(central catheter) 이용에 대한 위험과 이의 사용 관련 패혈증의 위험을 포함한다.

[0265] 본원에 개시된 투여량 요법은 SBS와 같은 위 및 장 관련 장애의 치료에 적용될 수 있으며, 여기서 치료 대상은 본 발명에 따른 GLP-2 유사체로 치료를 받는 동안 비경구 지원 (PS)이 제공된다. 비경구 지원에는 위장관이 손상되거나 위태로운 환자에게 GLP-2 유사체로 치료를받는 동안 영양과 액체를 투여하는 것이 포함된다. 그러나, GLP-2 치료 과정에서 환자 및 의사가 직면한 과제 중 하나는 치료 대상체에게 제공된 PS의 양 또는 용량의 결정 그리고 환자에게 제공된 PS 양 또는 용량의 적절하고 개별적인 조정에 관한 것이다. 특히, PS의 양 또는 용량이 적절한 방식으로 조정되지 않으면, 치료 대상체는 체액 과부하, 탈수 위험을 경험할 수 있고 치료요법으로 최적의 임상 반응을 달성하지 못할 수 있기 때문에 중요하다. 결과적으로, 본 발명은 본원에 개시된 GLP-2 유사체를 사용하여 치료 과정 동안 PS의 양 또는 용량의 조정을 위한 알고리즘을 제공한다.

[0266] 따라서, 추가적인 치료 관련 측면에서, 본 발명은 비경구 지원 (PS) 요법을 받는 인간 대상체에서 단장 증후군 (SBS)의 치료 방법에 사용하기 위한 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체로서, 상기 방법은 다음 단계를 포함하는 글루카곤 유사 펩티드 2 (GLP-2) 유사체:

[0267] (i) 본원에 정의된 GLP-2 유사체를 대상체에게 투여하는 단계로서, GLP-2 유사체는 대상체의 소장의 기능을 연장시키고 개선시키기에 충분한 시간 동안 주 1 회 또는 2 회 투여되는 단계;

- [0268] (ii) (i) 단계 후에, 소장 of 향상된 기능에 반응하여 비경구 지원 (PS) 요법의 빈도 또는 양을 감소시키는 단계; 및
- [0269] (iii) 소장 of 향상된 기능을 나타내는 대상체에 반응하여 (i) 및 (ii) 단계를 선택적으로 반복하는 단계.
- [0270] 예를 들어, GLP-2 유사체가 투여되는 시간 간격은 (i) 방법의 18 내지 150 주, 18 내지 100 주, 또는 18 내지 52 주 동안이다. 일반적으로, 소장 of 개선된 기능 또는 흡수 능력의 양은 10 % 이상, 예컨대 20 % 이상, 예컨대 30 % 이상, 40 % 이상, 예를 들어 50 % 이상이다. 추가적으로 또는 대안적으로, 비경구 지원의 감소량은 10 % 이상, 20 % 이상, 30 % 이상, 40 % 이상 또는 50 % 이상이다. 바람직한 구체적인 예에서, 비경구 지원의 감소는 적어도 20 %이다.
- [0271] GLP-2 요법을 받는 대상체에게 제공되는 PS의 양 또는 용량의 결정을 돕기 위해, 추가적인 측면에서, 본 발명은 매주 일정 용량의 비경구 지원을 받는 인간 대상체에서 비경구 지원 (PS) 용량을 조절하는 방법으로서, 상기 방법은 대상체에 새로운 PS 용량을 제공하기 위해 비경구 지원의 현재 주간 용량으로부터 일일 소변량의 절대적 증가의 7배를 빼서 일주일 동안 PS 용량을 계산하는 알고리즘을 사용하여 새로운 PS 용량을 계산하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 상기 방법은 용량 기준치 및/또는 일일 소변량을 결정하는 초기 단계를 포함한다. 상기 방법의 단계 중 일부 또는 전체는 대상체가 GLP-2 요법을 받는 과정 동안 반복 될 수 있다. 바람직하게는, PS 용량 조정의 변화를 결정하기 위한 반복 테스트 사이의 시간은 약 1 ~ 3 개월 마다이다. 예를 들어, 한 실시 양태에서, 상기 방법은 GLP-2 유사체로 치료 개시 후 1 주, 2 주, 4 주, 8 주 및 12 주에 사용 될 수 있으며, 이는 치료 효과에 반응하여 PS 양 또는 용량을 조정한다. GLP-2 유사체 (예 : glepaglutide)로 치료하는 동안 체액 과부하를 피하기 위해 매주 PS 양 또는 용량을 모니터링하고 조정해야 한다. 일반적으로, GLP-2 유사체로 치료한 후, 전형적인 소장의 신장(elongation) 또는 점성(thickening)에 의해 소장의 흡수력이 증가함에 따라, 유체 과부하를 피하고 환자의 치료 요구를 개선하기 위해 PS 양 또는 용량을 감소시킬 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0273] **실시예**
- [0274] 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 측면을 설명하기 위해 제공되며 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다. 본원에 기재된 투여 방식에 따라 투여된 GLP-2 유사체는 WO 2006/117565에 기재된 고상 펩티드 합성과 같은 방법에 따라 제조 될 수 있으며, 이의 내용은 그 전문이 본원에 참고로 명백하게 포함된다.
- [0275] **실시예 1. ZP1848 대사산물의 합성**
- [0277] *표준 Fmoc 화학을 사용하여 CEM Liberty Peptide Synthesizer에서 고상 펩타이드 합성을 수행했다. TentaGel S Ram S 레진 (1.33 g; 0.25 mmol/g)은 사용하기 전에 DMF (10 ml)에서 팽윤시키고 DCM 및 DMF를 사용하여 튜브와 반응 용기 사이에 옮겼다.
- [0278] **공역화(coupling)**
- [0279] DMF/DCM Fmoc-아미노산 (2:1; 0.2 M; 5 ml)을 COMU/DMF (0.5 M; 2 ml) 및 DIPEA & DMF (2.0 M; 1 ml)와 함께 CEM Discover 마이크로 웨이브 단위의 레진에 첨가했다. 공역화(coupling) 혼합물을 질소를 통해 버블링하면서 5 분 동안 75 °C로 가열하였다. 이어서 레진을 DMF (4 x 10 ml)로 세척하였다. 아미노산 번호 6 및 7에는 Fmoc-Phe-Ser(Psi Me, Me, Pro)-OH 슈도프롤린(pseudoproline)이 사용되었다.
- [0280] **Deprotection**
- [0281] 초기 deprotection을 위해 피페리딘(piperidine)/DMF (20 %; 10ml)를 레진에 첨가하고 혼합물을 마이크로파 (30 초; 40 °C)로 가열 하였다. 반응 용기를 배수하고, 피페리딘(piperidine)/DMF의 제 2 부분 (20 %; 10 ml)을 첨가하고 다시 가열 하였다 (75 °C; 3 분). 이어서 레진을 DMF (6 x 10 ml)로 세척하였다.
- [0282] 상기 레진은 EtOH (3 x 10 ml) 및 Et₂O (3 x 10 ml)로 세척하고 실온 (r.t.)에서 일정한 중량으로 건조시켰다. Crude 펩티드를 TFA/DODT (95/5; 60 ml, 2 시간; r.t.)로 처리하여 레진으로부터 분리하였다. 대부분의 TFA를 감압하에서 제거하고 crude 펩티드를 침전시키고 디에틸에테르(diethylether)로 3 회 세척하고 실온에서 일정한 중량으로 건조시켰다.
- [0283] **Crude 펩티드의 HPLC 정제**
- [0284] 상기 crude 펩티드는 먼저 Gemini NX 5μ C-18 110A가 장착된 PerSeptive Biosystems VISION Workstation,

10x250 mm 컬럼, 분획 수집기 및 완충액 A (0.1 % TFA, aq.) 및 완충액 B (0.1 % TFA, 90 % MeCN, aq.)의 35 ml/min 유속에서 작동하여 예비 역상(preparative reverse phase) HPLC에 의해 45 %로 정제되었다. 분획을 분석용 HPLC 및 MS로 분석하고 관련 분획을 모으고 동결건조 시켰다. 생성물 (143mg)을 C4 Jupiter 2, 12x25cm 컬럼으로 두 번째로 정제하여 HPLC 및 MS에 의해 특징 지어진 바와 같이 89 %의 순도로 27 mg을 수득하였다. 계산된 단일 동위원소 MW = 3377.61, 실측치 3377.57.

표 1

[0285]

화합물	서열
Teduglutide	H-HGDGSFSDEMNTILDNLAARDFINWLIQTKITD-OH
ZP1848	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKKKK-NH ₂
ZP2949	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKKK-OH
ZP2711	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDKK-OH
ZP2469	H-HGEGTFSSELATILDALAARDFIAWLIATKITDK-OH

[0287]

실시예 2. GLP-2R EC50 측정

[0288]

인간 GLP-2 수용체를 발현하는 세포주 생성

[0289]

hGLP2-R은 이미지 클론:5363415 (11924-I17)로서 케임브리지 Babraham의 MRC-geneservice에서 구입하였다. 포유동물 발현 벡터 내로의 서브 클로닝에 있어, 서브 클로닝을 위한 프라이머는 덴마크 Risskov의 DNA-Technology로부터 얻었다. PCR 반응에 사용되는 5 '및 3' 프라이머는 클로닝을 위한 말단 제한 부위를 포함하고 5 '프라이머의 컨텍스트는 ORF에 의해 인코딩된 생성물의 서열을 변경하지 않고 코작 컨센서스(Kozak Consensus)로 변형된다. 상기 프라이머 및 총량 50 µl의 Polymerase Herculanase II Fusion을 주형으로하여 이미지 클론 5363415 (11924-I17)를 사용하여 표준 PCR 반응을 수행하였다. 생성된 PCR 생성물을 GFX PCR 및 겔 밴드 정제키트를 사용하여 정제하고, 제한 효소로 분해하고 Rapid DNA Ligation 키트를 사용하여 포유동물 발현 벡터에 클로닝하였다. Ligation 반응은 XL10 Gold Ultracompetent 세포로 형질전환시키고 Endofree Plasmid maxi kit를 사용하여 DNA 생산을 위해 콜로니를 선택하였다. 그 다음의 서열 분석은 독일 MWG Eurofins에 의해 수행되었다. 클론은 hGLP-2 수용체, 스플 라이스 변이체 rs17681684 인 것으로 확인되었다.

[0290]

HEK293 세포를 리포펙타민(Lipofectamine) PLUS를 사용하여 형질주입 시켰다. 형질주입 전날, HEK293 세포를 항생제가 없는 세포 배양 배지를 이용하여 2×10^6 cells/T75 flask의 밀도로 2 개의 T75 플라스크에 시딩하였다. 형질주입 수행 당일에, 세포를 1x DPBS로 세척하고, 5 mL/T75 flask 부피의 Optimem 배지로 교체한 후, 리포펙타민-플라스미드(Lipofectamine-plasmid) 복합체를 T75 flask 내 세포에 조심히(gently) 그리고 한 방울씩 첨가하고, 3 시간 후 성장 배지로 교체하고 24 시간 후 500 µg/mL G418로 보충된 성장 배지로 다시 교체하였다. G418 반응 4 주 후, 클론을 선택하고 기능분석으로 시험하였다. 화합물 프로파일링에 사용하기 위해 하나의 클론을 선택 하였다.

[0291]

GLP-2 수용체 효능 분석

[0292]

퍼킨 엘머 (Perkin Elmer)의 cAMP AlphaScreen[®] assay를 사용하여 GLP2 수용체의 활성화에 대한 cAMP 반응을 정량하였다. Teduglutide를 GLP2 수용체 활성화를위한 기준 화합물로서 사용하였다. 세포 내 cAMP 수준의 증가를 유도하는 시험 화합물로부터의 데이터를 양성 (Teduglutide) 및 음성 대조군 (vehicle)에 대해 정규화(normalized)하여 농도 반응 곡선으로부터 EC50 및 최대 반응을 계산하였다. 해당 결과는 아래 표 2에 나타내었다.

표 2

[0293]

ZP No.	EC50_Avg (nM)	EC50_SD (nM)
Teduglutide	0.03	0.019
ZP1848	0.3	0.14
ZP2949	0.11	0.013
ZP2711	0.072	0.0076
ZP2469	0.052	0.0057
ZP1846	0.26	

- [0295] 실시예 3. GLP-2 유사체의 약물동태(Pharmacokinetic) 및 약물력학(Pharmacodynamic) 프로파일링 2상 임상 시험은 즉, 인간 SBS 환자에서 ZP1848 및 대사 산물의 PK 프로파일로 시행한다.
- [0296] *Method*
- [0297] 본 연구는 16 명의 SBS 환자에서 3 가지 다른 용량의 ZP1848 (10mg, 1mg, 0.1mg)으로 무작위, 교차 및 이중 맹검으로 디자인 하였다.
- [0298] 실험 프로토콜은 Danish Medical Agency와 Danish Committee on Health Research Ethics에 의해 승인되었다.
- [0299] 18 명의 SBS 환자 (16 명의 환자가 연구를 완료함)에게 6 개의 교차 용량 수준(level) 조합을 골고루 무작위화 및 이중맹검방식화 하였다: 10 mg/1 mg, 10 mg/0.1 mg, 1 mg/10 mg, 1 mg/0.1 mg, 0.1 mg/10 mg, 0.1 mg/1 mg 의 ZP1848. 상기 용량의 ZP1848을 환자에게 1 일 1 회 (QD) 피하주사 하였다.
- [0300] PK 분석을 위한 혈액 샘플은 연구 기간 내내 여러 번의 연구 방문에서 수집되었다: 연구는 1 차 기본 균형 연구(4일), 1차 치료 균형 연구(1차 치료기간의 마지막 4일)를 포함한 1차 치료기간(21일), 중단기간(최소 4주); 및 2차 기본 균형 연구(4일), 2차 치료 균형 연구(2차 치료기간의 마지막 4일)를 포함한 2차 치료기간(21일) 및 후속주기(최소 4주).
- [0301] PK 샘플링은 방문 11 (1 차 치료, 균형 연구) 및 방문 17 (중단기간 후 2차 기초 연구기간의 둘째 날), 그리고 재방문 25 (2 차 치료 균형 연구) 및 방문 29 (후속기간의 마지막 날)에 다시 수행 하였다.
- [0302] 방문 11 및 방문 25에서 정상 상태의 완전한 PK 프로파일을 조사 하였다. PK 샘플은 ZP1848의 주사 전 및 시험 제품 투여 후 다음 시점 (+/- 10 분)에 채취되었다: 1h, 2h, 4h, 6h, 8h, 10h, 12h 및 24h. 각각의 PK 샘플은 2 mL의 혈액을 함유하였으며, 이에 따라 PK 목적을 위해 총 46 mL의 혈액을 뽑았다. 샘플링 후에 혈장 샘플을 -80 °C에서 즉시 저장 하였다.
- [0303] 면역 친화성(immunoaffinity) 추출 후 액체 크로마토그래피 질량 분석 (LC-MS/MS)을 이용하여 혈장 샘플을 분석 하였다. 각 환자에 대해 Excel에서 비-구획적 접근법(non-compartmental approach)을 사용하여 약물동태 파라미터를 계산하기 위해 혈장 농도를 사용 하였다. 혈장 말단(terminal) 제거 반감기 ($T_{1/2}$)는 $\ln(2)/k_e$ 로 결정되었으며, 여기서 k_e 는 말단 단계 동안 로그(log) 농도 대 시간 프로파일의 로그 선형 회귀(linear regression) 기울기의 크기이다.
- [0304] *Results*
- [0305] ZP1848이 SC (피하) 구획으로 주사 될 때, 2 개의 기능적 활성인 대사 산물이 형성된다 (ZP2469 및 ZP2711, 둘 다 C-말단이 gilepaglutide의 유사체, ZP1848). 따라서, ZP1848의 전체 PK 프로파일은 ZP1848 및 그의 2 개의 주요 대사 산물의 효과(effector)를 포함한다.
- [0306] 상기 두 가지 대사 산물은 위와 같이 ZP1848에 필적하는 시험 관내 효능을 갖는 약리학적으로 활성이다. ZP2711의 플라즈마 레벨은 ZP1848의 플라즈마 레벨과 동일한 범위에있는 반면, ZP2469의 플라즈마 레벨은 ZP1848의 플라즈마 레벨보다 몇 배 높다. 결과적으로, 전체(systemic) 노출을 평가할 때 둘 다 생체 내 효능에 기여하기 때문에 두 대사물을 모두 포함할 필요가 있다.
- [0307] ZP2469의 높은 혈장 수준으로 인해, 이 화합물은 생물학적 분석 검출 한계 (ZP2469의 경우 50 pM, ZP1848 및 ZP2711의 경우 25 pM) 이상의 혈장 수준을 가지므로, 화합물 ZP2469의 반감기를 결정할 수 있다. 표에 나타난 바와 같이, 5 내지 17 일의 말단 혈장 반감기는 ZP1848의 주 1 회 투여가 효과적일 수 있음을 시사한다.

표 3

Subject	Compound	Day	Visit no	Conc.pM	Half-life (days)
1003	ZP2469	0	25	4490	7.2
1003	ZP2469	32	29	209	
1007	ZP2469	0	25	14700	7.2
1007	ZP2469	36	29	460	
1008	ZP2469	0	11	6770	9.5
1008	ZP2469	56	17	116	
1010	ZP2469	0	11	4340	11

1010	ZP2469	56	17	112	
1013	ZP2469	0	25	4940	9.6
1013	ZP2469	35	29	394	
1014	ZP2469	0	11	2220	5.2
1014	ZP2469	28	17	52.8	
1015	ZP2469	0	11	556	7.9
1015	ZP2469	28	17	56.4	
1015	ZP2469	0	25	3640	8.7
1015	ZP2469	32	29	288	
1016	ZP2469	0	11	4750	11
1016	ZP2469	49	17	236	
1018	ZP2469	0	25	4660	8.7
1018	ZP2469	40	29	195	
1020	ZP2469	0	11	1040	12
1020	ZP2469	35	17	133	
1013	ZP2711	0	11	131	14
1013	ZP2711	28	17	32.6	
1015	ZP2711	0	25	543	10
1015	ZP2711	32	29	61.4	

[0310] 실시예 4. 39주 동안 피하 투여 후 6주 동안 회복기간을 가진 Beagle dog의 길 성장(Longitudinal growth)Method

[0311] ZP1848 (0.25, 1 또는 5 mg/kg/day)을 beagle dog (22 내지 24주)에 39주 동안 피하 투여 하였다. Vehicle은 대조군으로 사용하였다. 임의의 효과로부터의 회복은 6주 회복기간 동안 평가되었다. 상기 연구는 United Kingdom Animals (Scientific Procedures) Act 1986, Amendment Regulations 2012의 해당 섹션에 따라 수행되었다.

[0312] 39주 후, dog를 희생시키고 모든 동물에 대해 상세한 부검을 실시 하였다. 소장과 대장의 길이를 별도로 측정하고 센티미터로 기록했다. 위장관의 전체 길이 (십이지장에서 시작하여 직장에서 끝나는)를 제거하고 과도한 장 간막, 결합 또는 지방 조직을 제거하고 소장 및 대장을 깨끗한 표면에 놓고 줄자로 측정했다. 조직병리학(histopathology) section은 미개봉 상태로 물로 씻겼다. 나머지는 개봉한 상태로 물로 씻기고 계량하기 전에 조심스럽게 블로팅(blotted) 건조하였다. 길이 및 무게 측정이 완료되면, 위장관을 이 종(species)에 대한 표준 부검 실습에 따라 10 % 중성 완충 포르말린에 고정시켰다.

[0313] Results

[0314] 모든 복용량과 두 성별 모두에서 39주 치료 후 소장 길이가 증가했으며, 5 mg/kg/day를 투여 한 남성 및 여성은 각각 46% 및 37% 증가했다. 6주 회복 기간 말까지 부분적으로 회복되었으며, 남성 및 여성은 각각 대조군에 비해 16 %와 19 % 증가하는 것을 확인하였다. 동일한 연구에서 모든 복용량과 남녀 모두에서 39주 치료 후 소장 무게 증가는 5 mg/kg/day를 투여한 남성 및 여성에서 증가율이 각각 103% 및 80%로 가장 높았다. 6주 회복 기간 말까지 부분적으로 회복되었으며, 남성 및 여성은 각각 대조군에 비해 78%와 34% 증가하는 것을 확인하였다.

[0315] 실시예 5. 건강한 인간 대상체에 단일 정맥 주사 및 다중 피하 주사 후 glepaglutide (ZP1848)의 약물동태 프로파일을 평가하기위한 1 상(Phase 1), 오픈-라벨(Open-Label), 부분적 무작위, 3-Part, 병렬 그룹 시험

[0316] 건강한 대상체에 매주 1 회 및 매일 1 회 피하 (SC) 주사 및 단일 정맥 내 (IV) 주입 후 glepaglutide (ZP1848) 및 1 차 활성 대사산물의 약물동태 (PK) 프로파일을 특성화하기 위한 1 상 임상시험을 수행하였다. 이는 건강한 대상체에서 SC 투여 후 혈장 시트룰린 수준에 대한 약물역학 효과를 평가하는 것을 포함하였다. 이 시험은 GLP-2 유사체가 매주 투여 요법으로 환자에게 투여되고 매주 투여 요법을 매일 투여와 비교하는 투여 방법의 가능성을 확인했다.

[0317] 시험 디자인(Trial design)

[0318] 시험 설계는 단일-센터(single-center), 오픈-라벨(open-label), 부분적 무작위, 3-파트(3-part), 병렬 그룹 시험으로, glepaglutide의 PK 프로파일을 특성화하기 위해 건강한 대상체에 7 일 동안 매일 SC 주사로 주입 (Part 1), 6 주 동안 주 1 회 SC 주사(Part 2) 및 단일 IV 주입(Part 3)하였다.

- [0319] Part 1에서 적격(eligible) 대상은 그룹 A 또는 B에 1:1로 무작위 배정되었다; Part 2에서, 적격 대상은 그룹 C 또는 D에 1:1로 무작위 배정되었다; Part 3 (그룹 E)의 모든 대상체는 동일한 용량 수준으로 할당되었다.
- [0320] 대상체 수(Number of subjects)
- [0321] 적어도 12 명의 피험자가 각 그룹을 확정하기 위해 5개의 복용 그룹에 각기 15명의 피험자가 될 수 있게 대략 75명의 남성 및 여성 피험자를 등록시켰다.
- [0322] 진단 및 주요 기준(Diagnosis and main criteria for inclusion):
- [0323] 18 세에서 60 세 사이의 건강한 남성 및 여성 피험자, 체질량 지수 (BMI)가 $18.0 \sim 30.0 \text{ kg/m}^2$ 이며, 바람직한 대상체는 BMI가 $\leq 25.0 \text{ kg/m}^2$ 를 갖는다.
- [0324] 시험 제품, 용량 및 투여 방식(Test products, dose, and mode of administration)
- [0325] Glepaglutide는 2 및 10 mg/mL 농도의 수용액으로 공급 하였다.
- [0326] 그룹 A: 1 내지 7 일 동안, 1일 1회 단일 SC 주사로 제공된 1 mg의 glepaglutide.
- [0327] 그룹 B: 1 내지 7 일 동안, 1일 1회 단일 SC 주사로 제공된 5 mg의 glepaglutide.
- [0328] 그룹 C : 1 일, 8 일, 15 일, 22 일, 29 일 및 36 일 매주 1회 단일 SC 주사로 제공된 5 mg의 glepaglutide.
- [0329] 그룹 D : 1 일, 8 일, 15 일, 22 일, 29 일 및 36 일 매주 1회 단일 SC 주사로 제공된 10 mg의 glepaglutide.
- [0330] 그룹 E : 첫 째날(Day 1) 15 분 동안 4 mg/h의 유속의 IV 주입으로 제공된 1 mg의 glepaglutide.
- [0331] 치료 기간(Duration of treatment)
- [0332] 계획된 스크리닝 기간: 약 28 일
- [0333] 총 기간 (시험 종료까지 선별):
- [0334] 그룹 A와 B: 71 일
- [0335] 그룹 C와 D: 100 일
- [0336] 그룹 E: 51 일
- [0337] 약물동태의 평가 기준
- [0338] Glepaglutide의 혈장 농도 및 이의 주요 활성 대사산물 인 ZP2469 (ZP18481-34) 및 ZP2711 (ZP18481-35)의 분석을 위해 혈액 샘플을 수집 하였다; 검증된 분석 방법을 사용하여 샘플을 분석하였다. 하기의 PK 파라미터 추정치는 표준 비-구획 적 방법을 사용하여 계산되었다 : 말단 제거 반감기 ($t_{1/2}$), IV 투여 후 약물의 총 신체 제거율 (CL; IV 용량, 모(parent) 약물에만 해당), 명백한 총 제거율 (CL/F; SC 용량, 모 약물에만 해당), 정상 상태에서의 분포량 (V_{ss} ; IV 용량, 모 약물에만 해당), 정상 상태에서의 명백한 분포 부피 (V_{ss}/F ; SC 용량, 모 약물에만 해당), 분포 부피 (V_z ; IV 용량, 모 약물에만 해당), 명백한 분포 부피 (V_z/F ; SC 용량, 모 약물에만 해당), 최대 관찰 된 혈장 농도 (C_{max}), 투여에 대한 혈장 농도-시간 곡선 (AUC) 하의 면적 간격 (AUC_{τ}), 시간 제로에서 무한으로의 AUC (AUC_{inf}), 시간 제로에서 마지막으로 측정 가능한 농도의 시간 (AUC_{last}) 및 최대 관찰 된 혈장 농도의 시간 (t_{max}). 대사 산물 노출 (C_{max} , AUC_{τ} 및 AUC_{inf} 에 기초)은 각 그룹에 대해 glepaglutide 모 약물에 대한 2 가지 주요 활성 대사물질인 ZP2469 (ZP18481-34) 및 ZP2711 (ZP18481-35)의 비율로 결정되었다.
- [0339] 약물력학
- [0340] 혈장 시트룰린의 측정을 위해 혈액 샘플을 수집 하였다 (SC 용량에 대해서만).
- [0341] 약물동태의 통계 방법
- [0342] Glepaglutide, ZP2469 (ZP18481-34) 및 ZP2711 (ZP18481-35)에 대한 PK 파라미터 추정치는 표준 기술 통계를 사용하여 나열되고 요약되었다. 1차 PK 파라미터는 glepaglutide, ZP2469 (ZP18481-34) 및 ZP2711 (ZP18481-35)에 대한 $t_{1/2}$ 이고; 및 glepaglutide에 대한 CL (IV 용량), CL/F (SC 용량), V_{ss} (IV 용량), V_{ss}/F (SC 용량), V_z (IV 용량) 및 V_z/F (SC 용량)이다. 반감기는 $LN(2) / k_e$ 로 계산되며, $\div k_e$ 는 LN (농도) 대

(versus) 시간 곡선의 끝 부분의 기울기에서 추정되며 LN (농도) 값을 0이 아닌 농도로 마지막 3 점, 다음 마지막 4 점, 마지막 5 점 등으로 사용하여 회귀를 반복하였다. 농도 값이 0 인 포인트는 포함되지 않았다. Cmax 이전의 포인트는 사용되지 않았다. 각각의 회귀에 대해, 조정 된 R²가 계산된다: 조정된 $R^2 = 1 - ((1 - R^2) \times (n - 1)) / (n - 2)$; 여기서 n은 회귀 분석의 데이터 포인트 수이고 R²는 상관 계수의 제곱이다. 조정된 R²가 가장 큰 회귀 분석을 사용하여 1) 조정된 R²가 개선되지 않지만 조정된 가장 큰 R² 값이 0.0001 내에 있는 경우 더 많은 수의 점이 있는 회귀가 사용된다. 2) ke는 적어도 3 개의 데이터 포인트로부터 계산되어한다. 3) 추정된 기울기는 음의 값이 되어야 한다. 예비 데이터로 수행한 계산 결과는 표 4에 나와 있으며, 최종 데이터 세트가 모두 완료된 계산 결과는 표 5에 나와 있다.

[0343] 약물력학

[0344] 혈장 시트룰린 농도 및 기준선으로부터의 변화를 기술 통계를 사용하여 열거하고 요약하였다.

[0345] Results

[0346] 그룹 A, B, C 및 D에 등록된 대상체 선택에 대한 초기 결과 및 분석으로 ZP2469의 반감기는 하기 표 4에 나타내었다. 매주 1회 투여로 확인된 반감기는 본 발명의 GLP-2 펩티드의 주 1회 또는 주 2회 투여의 사용 가능성을 지지한다.

표 4

[0347]

		No Doses		
		1	6	7
그룹	Subject No.	ZP2469의 반감기		
		(hr)		
A	101			20
1일 1회	104			95
	105			76
	109			36
	110			33
	112			87
B	102			94
1일 1회	103			75
	106			108
	107			209
	108			59
	111			139
C	201	38	11	
1주 1회	203	100	17	
	204	17	16	
	208	38	32	
	209	48	40	
	212	20	22	
D	202	56	60	
1주 1회	205	52	55	
	206	38	74	
	207	43	34	
	211	34	58	

[0349] 연구가 완료되면, 보다 완전한 최종 데이터 세트를 사용할 수 있게되고 반감기를 계산하는 데에도 사용된다. 대사산물 ZP2469의 투약 후 72 내지 168 시간 (조정된 R² 값 및 수 데이터 포인트에 관계없이)에서 특정 시간 동안 계산된 반감기는하기 표 5에 제시되어 있다.

표 5

[0350]

		Number of doses		
		1	6	7

그룹	Subject	투여 후 72 내지 168시간 사이의 ZP2469 반감기 (hr)	
A	105		75
1 mg	112		87
1일 1회	115		94
	119		80
	125		54
	126		57
B	102		42
5 mg	103		168
1일 1회	106		77
	107		101
	108		53
	111		101
	114		34
	116		46
	122		100
	123		94
	127		40
	128		84
	129		50
C	203	329	26
5 mg	204	41	35
1주 1회	208	38	59
	209	48	94
	212	59	75
	213	48	57
	214	61	43
	216	NA	52
	219	217	107
	221	45	33
	222	39	68
	225	NA	47
	226	91	65
	229	75	452
D	202	66	60
10 mg	205	54	55
1주 1회	206	120	74
	207	36	58
	210	46	NA
	211	35	70
	215	60	59
	217	26	30
	218	158	102
	220	53	53
	223	43	60
	224	33	42
	227	45	48
	228	43	56
	230	38	17

[0352] 실시예 6. Glepaglutide가 만성 노출된 Rat의 장내 효과(Intestintrophic effects)Methods

[0353] Wistar rat에 26주 동안 매일 vehicle, 1, 3 및 10 mg/kg의 ZP1848을 피하 (SC) 투여 하였다. 추가 하위 그룹의 대조군 및 고용량 동물은 투여 기간이 완료된 후 6주 회복 기간이 허용되었다. 하위 그룹의 대조군 및 고용량 동물은 투여 기간 완료 후 6주 회복 기간이 허용되었다. 소장 및 대장의 길이 및 중량을 부검에서 장 영양 효과의 지표로 측정하고 장을 조직학적으로 평가하였다.

Results

ZP1848은 rat에서 소장 길 및 체중에서 용량 관련 유의미한 ($p < 0.01$) 증가를 유도하였다 (표 5 참조). 또한 대장의 길이와 무게도 약간 증가하였다. ZP1848은 십이지장, 공장 및 회장의 점막 과형성에서 용량의 증가를 일으켰다. 흥미롭게도, 회복 기간이 끝날 때 부분적인 회복이 보였음에도 불구하고 고용량 그룹에서 상당한 장 영양 효과가 지속적으로 존재했다. 표 6은 대조군 대비 남성/여성의 증가율을 백분율(%)로 나타내었다.

표 6

	주요 실험 동물	회복 동물
용량 (mg/kg)	10	10
SI 길이	38/47	39/45
SI 무게	190/238	85/101

SI = 소장(small intestine)

Rat에서 26 주간의 ZP1848 노출 후 유의미한 용량 관련 장내 영향이 관찰되었다. 또한, rat에서 7 일의 투여 후 유사한 효과가 나타났다. 26주 연구에서는 모든 용량에서, 소장의 모든 부분에서 거시적 점성(macrosopic thickening) 및 용모 비대 뿐만 아니라 소장의 증가된 길이 및 무게가 관찰되었다. 이러한 결과는 6 주 회복 기간 후에도 여전히 존재하며, 이는 gilepaglutide의 장기간의 장내 효과를 나타낸다.

실시예 7. SBS-IF/SBS-II 환자에서 절대 대변 습식 무게(absolute fecal wet weight) 배출의 절대 변화

Method

본 연구는 16 명의 SBS 환자에서 3 가지 다른 용량의 ZP1848 (10 mg, 1 mg, 0.1 mg)을 무작위, 교차 및 이중 맹검으로 처리하는 디자인이다. 실험 프로토콜은 Danish Medical Agency와 Danish Committee on Health Research Ethics에 의해 승인되었다.

18 명의 SBS 환자는 6 개의 교차 용량 수준 조합 각각에 무작위 및 이중맹검 방식으로 배정되었다: 10 mg/1 mg, 10 mg/0.1 mg, 1 mg/10 mg, 1 mg/0.1 mg, 0.1 mg/10 mg, 0.1 mg/1 mg의 ZP1848. SBS 환자 그룹은 9 명의 여성, 9 명의 남성을 포함하고; 13 명의 SBS-IF 환자 및 5 명의 SBS-II 환자. 평균 연령은 62 세이고, 짧은 창자(short bowel)의 평균 길이는 110cm였으며, 2 명의 SBS-IF 환자는 연속적으로 > 50 %의 결장을 가졌다. 상기 용량의 ZP1848을 상기 환자에게 매일 피하 주사하였다.

이 연구의 목표는 SBS-II 및 SBS-IF 환자에서 절대 대변 습식 무게(absolute fecal wet weight) 배출에 대한 ZP1848의 효능을 평가하고, 따라서 대사 균형 연구 이전 및 각 치료 기간의 마지막 3일에 측정된 대변 습식 무게의 기준선으로부터의 절대 변화를 평가하는 것이었다.

Results

ZP1848로 치료한 무작위의 18명의 환자 중 16명이 시험을 완료했다. 절대 대변 습식 무게 배출 (g/day)의 결과 변화는 하기 표 7에 제시되어 있다. 개선은 모든 환자 그룹, 즉 SBS-II, SBS-IF 및 결장 연속 환자에서 동일한 크기였다. 이는 ZP1848이 두 부류의 SBS 환자의 치료에 효과적임을 입증한다. 또한, 본 발명자들은 이러한 결과가 ZP1848을 사용한 GLP-2 유사체 요법이 SBS-IF가되는 SBS-II 환자의 예방 또는 치료에도 효과적일 것이라고 예상한다.

표 7

절대 대변 습식 무게 배출의 변화(g/day) (Means [95% CI])	0.1 mg	1 mg	10 mg	1 mg + 10 mg
II+IF (n=16)	173 [-160, 506] p=0.274	-592 [-913, -272] p=0.002	-833 [-1152, -515] p=0.0002	-713 [-935, -490] p<0.0001
IF (n=11)	196[-301, 693] p=0.3575	-587 [-1080, -95] p=0.0280	-894 [-1420, -368] p=0.0072	-741 [-1079, -402] p=0.0025

II (n=5)	-37[-873, 800] p=0.9094	-303 [-1310, 704] p=0.4503	-837 [-1495, -178] p=0.0243	-570 [-1459, -45] p=0.0393
----------	----------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------

[0368]

본 발명은 전술한 예시적인 실시 예와 관련하여 설명되었지만, 본 개시를 수행할 때, 당업자에게는 많은 등가 수정 및 변형이 명백하게 따를 것이다. 따라서, 제시된 본 발명의 실시예는 예시적인 것으로 이에 한정되지 않는다. 기재된 실시 예들에 대한 다양한 변경이 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 본원에 인용된 모든 문헌은 명백히 참고로 포함된다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ZEALAND PHARMA A/S

<120> DOSAGE REGIMES FOR THE ADMINISTRATION OF GLUCAGON-LIKE-PEPTIDE-2

(GLP-2) ANALOGUES

<130> SJK/FP7369903

<150> GB 1709643.9

<151> 2017-06-16

<150> GB 1714203.5

<151> 2017-09-05

<150> GB 1800873.0

<151> 2018-01-19

<160> 9

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 1

His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Glu Leu Ala Thr Ile Leu Asp Ala

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr

20 25 30

Asp Lys Lys Lys Lys Lys Lys

35

<210> 2

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 2

His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Glu Leu Ala Thr Ile Leu Asp Ala

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr

20 25 30

Asp Lys Lys Lys

35

<210> 3

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 3

His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Glu Leu Ala Thr Ile Leu Asp Ala

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr

20 25 30

Asp Lys Lys

35

<210> 4

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 4

His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Glu Leu Ala Thr Ile Leu Asp Ala

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr

20 25 30

Asp Lys

<210> 5

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400

> 5

His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Glu Leu Ala Thr Ile Leu Asp Ala

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr

20 25 30

Asp

<210> 6

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 6

His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Glu Leu Ala Thr Ile Leu Asp Ala

1 5 10 15

Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr

20 25 30

Asp

<210> 7

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 7

His Gly Glu Gly Ser Phe Ser Ser Glu Leu Ser Thr Ile Leu Asp Ala

1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp Lys Lys Lys Lys Lys Lys
 35

<210> 8

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 8

His Gly Glu Gly Ser Phe Ser Ser Glu Leu Ser Thr Ile Leu Asp Ala
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp

<210> 9

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide sequence

<400> 9

His Gly Glu Gly Ser Phe Ser Ser Glu Leu Ser Thr Ile Leu Asp Ala
 1 5 10 15
 Leu Ala Ala Arg Asp Phe Ile Ala Trp Leu Ile Ala Thr Lys Ile Thr
 20 25 30

Asp Lys